



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Dirección General de Estudios de Posgrado

Facultad de Farmacia y Bioquímica

Unidad de Posgrado

Equivalencia *in vitro* de tres medicamentos de rifampicina 300 mg cápsulas comercializados en el Perú

TESIS

Para optar el Título de Segunda Especialidad Profesional en
Industria Farmacéutica

AUTOR

Alfredo Ysidro HUAMANÍ HINOSTROZA

ASESORES

Dr. José Roger JUÁREZ EYZAGUIRRE

Dr. Luis Enrique MORENO EXEBIO (Coasesor)

Lima, Perú

2020



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

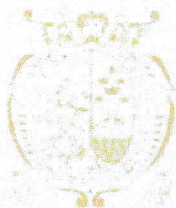
Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Huamaní A. Equivalencia in vitro de tres medicamentos de rifampicina 300 mg cápsulas comercializados en el Perú [Tesis]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Unidad de Posgrado; 2020.

Hoja de metadatos complementarios

Código ORCID del autor	-
DNI o pasaporte del autor	40001379
Código ORCID del asesor	0000-0002-1898-7590
DNI o pasaporte del asesor	10609613
Grupo de investigación	-
Agencia financiadora	Propio
Ubicación geográfica donde se desarrolló la investigación	Lima
Año o rango de años en que se realizó la investigación	2019
Disciplinas OCDE	Políticas de salud, Servicios de salud http://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.03.02



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Unidad de Posgrado



ACTA DE SUSTENTACIÓN VIRTUAL DE TESIS PARA OPTAR
AL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Siendo las **07:00 pm del 04 de diciembre de 2020** se reunieron mediante la plataforma de Google meet de la Unidad de Posgrado de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, el Jurado Evaluador de tesis, presidido por el Dr. Víctor Luis Izaguirre Pasquel e integrado por los siguientes miembros: Dr. José Roger Juárez Eyzaguirre (asesor), Mg. Francisco Javier María Ramírez Cruz y Mg. Gustavo Vladimir Bravo Orellana; para la sustentación oral y pública de la tesis intitulada: **"EQUIVALENCIA *in vitro* DE TRES MEDICAMENTOS DE RIFAMPICINA 300 mg CÁPSULAS COMERCIALIZADOS EN EL PERÚ"**, presentado por el **Q.F. ALFREDO YSIDRO HUAMANÍ HINOSTROZA**.

Acto seguido se procedió a la exposición de la tesis, con el fin de optar al Título de Segunda Especialidad Profesional en **Industria Farmacéutica**. Formuladas las preguntas, éstas fueron absueltas por el graduando.

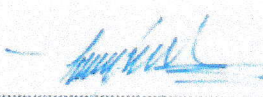
A continuación, el Jurado Evaluador de tesis procedió a la calificación, la que dio como resultado el siguiente calificativo:

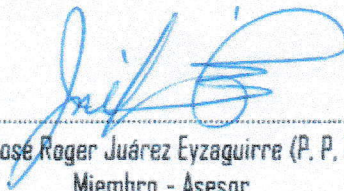
.....**18 (Dieciocho) – MUY BUENO**.....

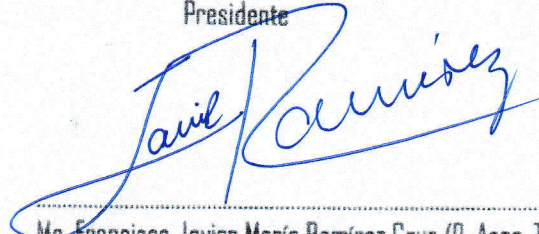
Luego, el Presidente del Jurado recomienda que la Facultad proponga que se le otorgue al **Q.F. ALFREDO YSIDRO HUAMANÍ HINOSTROZA**, el Título de Segunda Especialidad Profesional en **Industria Farmacéutica**.

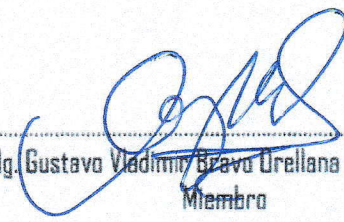
Siendo las 21:00 hrs. se levanta la sesión.

* Se extiende el acta en Lima, a las 21:00 hrs. del 04 de diciembre de 2020.

.....
.....
Dr. Víctor Luis Izaguirre Pasquel (P.P., T.C.)
Presidente

.....
.....
Dr. José Roger Juárez Eyzaguirre (P. P, T.C.)
Miembro - Asesor

.....
.....
Mg. Francisco Javier María Ramírez Cruz (P. Asoc, T.C.)
Miembro

.....
.....
Mg. Gustavo Vladimir Bravo Orellana (P. P, T.P)
Miembro

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	i
SUMARY.....	ii
Abreviaturas.....	iii
Lista de figuras.....	iv
Lista de tablas.....	v
I. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Planteamiento del problema	1
1.2. Formulación del problema	2
1.3. Objetivo general	2
1.4. Objetivos específicos.....	2
II. MARCO TEÓRICO	3
2.1. Antecedentes	3
2.2. Rifampicina	5
2.3. Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia	7
2.4. Equivalencia terapéutica.....	7
2.5. Sistema de clasificación biofarmacéutica.....	7
2.6. Perfiles de disolución	8
III. PARTE EXPERIMENTAL.....	9
3.1. Materiales.....	10
3.2. Metodología	12
3.3. Procesamiento y análisis de la información	13
3.4. Primera etapa: control de calidad de las cápsulas de rifampicina 300 mg.....	13
3.5. Segunda etapa: cuantificación de sustancias relacionadas de las cápsulas de.. rifampicina 300 mg	19
3.6. Tercera etapa: validación de la metodología, desarrollo y comparación de los perfiles de disolución	20

IV. RESULTADOS	25
V. DISCUSIÓN	40
VI. CONCLUSIONES	42
VII. RECOMENDACIONES	43
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44
IX. ANEXOS.....	51
9.1. Glosario de términos	52
9.2. Certificado de estándar	54
9.3. Resolución para aprobación de hojas de cálculo	59
9.4. Verificación del equipo disolutor	62
9.5. Validación del método de perfiles de disolución	65

RESUMEN

El objetivo del presente estudio fue evaluar la equivalencia *in vitro* de tres medicamentos multifuente de rifampicina 300 mg cápsulas, comercializados en el Perú frente al producto innovador Rifaldin[®], importado por Sanofi-Aventis. Estudio analítico no experimental, transversal, descriptivo, realizado en agosto del 2019, donde se efectuó el control de calidad según norma USP 41 y la determinación de las sustancias relacionadas según norma BP 2018, de los tres medicamentos multifuente. Los perfiles de disolución se efectuaron en medios a pH 1,2; 4,5 y 6,8 según lo recomendado por la OMS (Reporte Técnico 992). Para establecer la equivalencia *in vitro* se empleó el factor de similitud (f_2); considerando que las formulaciones podrían ser equivalentes si los valores están comprendidos entre 50 y 100. Los resultados en control de calidad cumplieron con las especificaciones según norma USP 41, así como también el control de sustancias relacionadas según norma BP 2018. Los valores f_2 , encontrados para los tres medicamentos multifuente de rifampicina a pH 1,2; 4,5 y 6,8 fueron menores a 50 para los medicamentos multifuente “A” “B” y “C”. Se concluye que ninguno de estos presenta equivalencia *in vitro* con relación al producto innovador.

Palabras clave: equivalencia *in vitro*, rifampicina, OMS, medicamentos multifuente.

SUMMARY

The present objective of the study was to evaluate the in vitro equivalence of three multi-source rifampicin 300 mg capsules, sold in Peru against the innovative Rifaldin®, product imported by Sanofi-Aventis. Non-experimental analytic study, cross-sectional, descriptive study carried out in August 2019, where quality control was performed according to USP 41 and the determination of related substances according to BP 2018, standard of the three multi-source drugs. The dissolution profiles were carried out in media at pH 1,2; 4,5 and 6,8 as recommended by WHO (Technical Report 992). The similarity factor (f_2); was used to establish the in vitro equivalence, considering that the formulations could be equivalent if the values are between 50 and 100. The results in quality control met the specifications according to USP 41, as well as also the control of related substances according to BP 2018 standard. The f_2 values found for the three multi-source rifampicin 300 mg capsules at pH 1,2; 4,5 and 6,8 were less than 50 for the multi-source drugs "A" "B" and "C". It is concluded that none of these presents in vitro equivalence relation to the innovative product.

Key words: In vitro equivalence, rifampicin, WHO, multi-source drug

ABREVIATURAS

f_2	Factor de similitud
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas
SCB	Sistema de Clasificación Biofarmacéutica
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos - USA (FDA, por sus siglas en inglés)
OMS	Organización Mundial de la Salud
C_{máx}	Concentración máxima
ABC	Área bajo la curva
IFA	Ingrediente activo farmacéutico
USP	Farmacopea de los Estados Unidos (USP, por sus siglas en inglés)
ACS	Sociedad Química Americana (ACS, por sus siglas en inglés)
PFC	Producto farmacéutico comparador (CPP, por sus siglas en inglés)
CNCC	Centro Nacional de Control de Calidad
INS	Instituto Nacional de Salud
BP	Farmacopea Británica (BP, por sus siglas en inglés)
UV-VIS	Ultravioleta visible
ER	Estándar de referencia
VP	Variación de peso
VA	Valor de aceptación (AV, por sus siglas en inglés)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fórmula del Factor de similitud (f_2)	8
Figura 2. Curva de calibración para el perfil de disolución en medio pH: 1,2	29
Figura 3. Curva de calibración para el perfil de disolución en medio pH: 4,5	29
Figura 4. Curva de calibración para el perfil de disolución en medio pH: 6,8	29
Figura 5. Curvas de los perfiles de disolución de los medicamentos “A”, “B”, “C” e innovador a pH 1,2	32
Figura 6. Curvas de los perfiles de disolución de los medicamentos “A”, “B”, “C” e innovador a pH 4,5	35
Figura 7. Curvas de los perfiles de disolución de los medicamentos “A”, “B”, “C” e innovador a pH 6,8	38

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Equipos de laboratorio empleados	10
Tabla 2. Reactivos empleados.....	11
Tabla 3. Características físicas de cápsulas de rifampicina 300 mg.....	25
Tabla 4. Peso promedio de las cápsulas.....	25
Tabla 5. Identificación, contenido, disolución y uniformidad de Contenido en las unidades de dosificación	26
Tabla 6. Cuantificación de sustancias relacionadas del medicamento.....	27
Tabla 7. Validación del método analítico de perfiles de disolución.....	28
Tabla 8. Perfiles de disolución del producto innovador (pH: 1,2)	30
Tabla 9. Perfiles de disolución del medicamento multifuente “A” (pH: 1,2)	30
Tabla 10. Perfiles de disolución del medicamento multifuente “B” (pH: 1,2)	31
Tabla 11. Perfiles de disolución del medicamento multifuente “C” (pH: 1,2)	31
Tabla 12. Perfiles de disolución del producto innovador (pH: 4,5)	33
Tabla 13. Perfiles de disolución del medicamento multifuente “A” (pH: 4,5)	33
Tabla 14. Perfiles de disolución del medicamento multifuente “B” (pH: 4,5).....	34
Tabla 15. Perfiles de disolución del medicamento multifuente “C” (pH: 4,5).....	34
Tabla 16. Perfiles de disolución del producto innovador (pH: 6,8)	36
Tabla 17. Perfiles de disolución del medicamento multifuente “A” (pH: 6,8)	36
Tabla 18. Perfiles de disolución del medicamento multifuente “B” (pH: 6,8).....	37
Tabla 19. Perfiles de disolución del medicamento multifuente “C” (pH: 6,8).....	37
Tabla 20. Valores obtenidos en los perfiles de disolución para el factor de..... similitud (f_2) de rifampicina 300 mg cápsulas.	39

I. INTRODUCCIÓN

1.1. Planteamiento del problema

El tratamiento de la tuberculosis se constituye en un reto de salud pública, debido a la alta incidencia de casos, a la presencia de formas resistentes del *Mycobacterium tuberculosis*, a la asociación de la tuberculosis con la infección del virus de la inmunodeficiencia humana. De acuerdo a la OMS, más de 95 % de las muertes por tuberculosis se producen en países de ingresos bajos y medianos. También se informa de 600000 nuevos casos de resistencia a rifampicina (el fármaco de primera línea más eficaz)¹.

La tuberculosis sigue siendo un importante problema de salud pública global. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda el uso de medicamentos en combinación a dosis fija (CDF), conteniendo rifampicina y otros fármacos para facilitar el tratamiento, la adherencia y reducir el riesgo de resistencia. Sin embargo, esta presentación de CDF se enfrenta a dos grandes problemas de calidad: baja biodisponibilidad de rifampicina e inestabilidad de las CDF².

Rifampicina, es un componente importante de la terapia antituberculosa, se usa para el tratamiento de todas las categorías de pacientes, tanto en las fases intensivas y las de continuación. Debido a que son medicamentos esenciales, cuyos productos farmacéuticos multifuente son de suma importancia para el tratamiento de tuberculosis, se hace necesario realizar un estudio de equivalencia *in vitro* como parte de un estudio de probabilidad de intercambiabilidad².

Actualmente, en el mercado farmacéutico, el innovador presenta un elevado costo con respecto a los medicamentos multifuente. En este contexto, se presenta al multifuente como una alternativa para al acceso al programa para el tratamiento de la tuberculosis. Para ello es necesario que se demuestre equivalencia *in vitro* como mínimo. Sin embargo, actualmente en el Perú no existe una directiva sanitaria que establezca criterios específicos para la exigencia de estudios que garanticen la intercambiabilidad, dificultando de

esta manera la seguridad, eficacia, y calidad de cada medicamento que se comercializa a nivel nacional³.

En ese sentido, en el presente estudio, se demuestra la equivalencia *in vitro* de los medicamentos multifuente de rifampicina con el producto innovador, importado por Sanofi-Aventis, por medio de la comparación de los perfiles de disolución.

1.2. Formulación del problema

¿Se podrá determinar la equivalencia *in vitro* de tres medicamentos de rifampicina 300 mg cápsula comercializados en el Perú?

1.3. Objetivo general

Determinar la equivalencia *in vitro* de tres medicamentos de rifampicina 300 mg cápsula frente al innovador comercializados en el Perú.

1.4. Objetivos específicos

- Realizar el control de calidad del producto innovador y los productos farmacéuticos multifuente de rifampicina, según USP 41 (2018).
- Determinar la cantidad de sustancias relacionadas de los productos farmacéuticos multifuente e innovador, según BP 2018.
- Determinar la posibilidad de la intercambiabilidad de los medicamentos multifuente con el innovador que se distribuyen en el programa de TBC, mediante los perfiles de disolución.

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), la tuberculosis es una de las 10 principales causas de mortalidad. En el mundo, en 2016; 10,4 millones de personas enfermaron de tuberculosis y 1,7 millones murieron a causa de esta enfermedad. En el Perú, un reporte preliminar de la Dirección de Prevención y Control de TB (DPCTB) menciona que la carga de tuberculosis en el año 2018 fue de 31 668 casos, presentándose como casos nuevos un total 27 575. También indican que 61 % (19 242) de casos de TB fueron notificados en Lima y Callao; a la vez, que doce regiones son priorizadas por presentar la incidencia de TB en alto y muy alto riesgo (Lima, Callao, Ica, Madre de Dios, Ucayali, Loreto, Tacna, Moquegua, La Libertad, Lambayeque, Ancash y Arequipa)⁴.

La rifampicina es uno de los medicamentos fundamentales para el tratamiento de la tuberculosis. La Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU, aprobó la rifampicina en 1971 y, varios ensayos, mostraron que los regímenes que contenían rifampicina eran muy efectivos, en combinación con pirazinamida, se hizo posible acortar la duración del tratamiento a 6 meses. Los regímenes de seis meses que contienen rifampicina son ahora el estándar de atención y recomendados por organismos nacionales e internacionales, incluida la American Thoracic Society y la Organización Mundial de la Salud⁵.

Frente a ello, una de las alternativas para mejorar el acceso a medicamentos es impulsar la presencia de medicamentos multifuente en el mercado, para contribuir a una mejor cobertura de los problemas de salud de la población. Según el cuadragésimo informe del Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud, los “medicamentos genéricos” son elaborados a base de principios activos desarrollados por la industria que se dedica a desarrollar medicamentos innovadores, después que ha vencido la patente del mismo⁶.

Actualmente se establece que un medicamento genérico intercambiable es

aquel que es equivalente a un producto innovador. Para lograr esto es necesario conocer toda la información de los productos para un mejor desarrollo de la fabricación, muchos sólidos farmacéuticos existen en varias formas cristalinas y pueden presentar polimorfismo que es una de las propiedades fisicoquímicas de un principio activo y, la variabilidad en esta propiedad, puede llevar a que un medicamento multifuente sea no bioequivalente de un producto innovador. Es por esto que se debe tener cuidado en el efecto del polimorfismo en medicamento multifuente⁷.

Según la ley 29459, “*Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios*”, los medicamentos deben demostrar como requisitos esenciales: eficacia, seguridad y calidad⁸.

El control de calidad hace referencia a los procedimientos para garantizar la identidad y pureza del producto farmacéutico, que pueden variar desde los ensayos químicos o físicos para determinar la identidad de una sustancia farmacéutica, hasta los mecanismos sofisticados establecidos por las normas técnicas vigentes⁹.

Internacionalmente se reconocen diferentes métodos para establecer equivalencia terapéutica entre productos farmacéuticos: estudios farmacodinámicos, estudios clínicos, estudios de biodisponibilidad comparativa (bioequivalencia) y estudios *in vitro* o bioexención; siendo actualmente, los estudios de bioequivalencia y los estudios *in vitro*, los más ampliamente utilizados^{10,11}.

En el año 2000, el Centro de Evaluación de Investigación de la FDA publicó una guía para solicitar bioexención, para exceptuar al fabricante de realizar estudios de bioequivalencia para formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata, en base al Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) ideado en 1995 por Amidon, *et al*, con la finalidad de poder contribuir a disminuir costos en la investigación^{12,13}.

La bioexención implica que es posible inferir equivalencia terapéutica realizando pruebas *in vitro*, que consiste en comparar los perfiles o cinética de

disolución de un producto de referencia y un producto de prueba, en tres medios de disolución de pH diferente; siempre y cuando estos principios activos pertenezcan a la Clase I del SCB y algunas excepciones de la Clase III. También hay evidencia que algunos medicamentos elaborados con fármacos Clase 2 podrían ser candidatos a bioexención. Sin embargo, ha habido bastante discusión científica respecto de qué clase de requisitos de disolución *in vitro* debieran establecerse para asegurar que la liberación y disolución del fármaco no ejerce impacto significativo sobre la biodisponibilidad *in vivo* ^{10,14,15}.

En el Perú, el 15 de setiembre de 2018 se aprobó el Decreto Supremo N° 024-2018-SA “Reglamento que regula la intercambiabilidad de medicamentos”, que entra en vigencia en marzo de 2019. En este se establecen los criterios que se deben cumplir para establecer la intercambiabilidad de medicamentos que se comercializan en nuestro país. Además, se establecen los requisitos que se deben cumplir para optar a bioexención o un estudio farmacocinético comparativo bioequivalente. En ambos casos es necesario efectuar los ensayos de comparabilidad en la calidad de los productos de referencia, incluyendo los perfiles de disolución, en concordancia con las recomendaciones internacionalmente vigentes por la EMA, US FDA y OMS¹⁶.

2.2. Rifampicina

2.2.1. Características físicas y químicas

Es ligeramente soluble en agua y etanol. La solubilidad en agua es pH dependiente: a pH 2 es de 100 mg/mL; a pH 5,3 disminuye a 4 mg/mL y a pH 7,5 se reduce a 2,8 mg/mL. La solubilidad en agua puede ser incrementada por la adición de ácido ascórbico. Deben ser protegidos de la exposición del aire, la humedad, la luz y al calor excesivo (40°C o más)¹⁷.

2.2.2. Propiedades farmacológicas de la rifampicina

Propiedades farmacodinámicas

Es un antibiótico semisintético, corresponde a la 3-(4-metil-1-piperazinil-iminometil) rifamicina SV, activa frente a bacterias Gram-positivos (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*), algunas micobacterias, especialmente *Mycobacterium tuberculosis*, *M.*

bovis, *M. leprae* y muchas estirpes de *M. kansasii*, y frente a algunas bacterias Gram-negativos, incluyendo *Brucella sp.*, *Neisseria gonorrhoeae*, *N. meningitidis* y *Legionella pneumophila*. Las concentraciones inhibitorias mínimas son generalmente de 0,002-0,5 µg/mL para gérmenes Gram-positivos; de 0,005-2 µg/mL para micobacterias y de 1-10 µg/mL para Gram-negativos.

Como sucede con otras sustancias antituberculosas, si rifampicina se emplea sola, rápidamente emergen micobacterias resistentes. No presenta resistencia cruzada con otros antibióticos, excepto con las demás rifamicinas¹⁸.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción: se absorbe fácilmente por el tracto gastrointestinal. El alimento puede reducir o retrasar su absorción.

Distribución: aproximadamente de 75 a 80% de la misma, que llega al torrente circulatorio, se liga a las proteínas plasmáticas. Tras una dosis de 10 mg/Kg de peso corporal, las concentraciones séricas pico, a las dos horas de la administración, son del orden de 10 µg/mL.

Metabolismo: la semivida biológica en suero de rifampicina es, en los sujetos normales, de unas tres horas tras una dosis de 600 mg; alcanzando las 5,1 horas tras una dosis de 900 mg. En administración repetida, la semivida disminuye, teniendo valores promedio de 2 a 3 horas. Estos valores no son diferentes en los pacientes con insuficiencia renal; en quienes, por consiguiente, no es preciso modificar la dosis.

Eliminación: tanto rifampicina como su principal metabolito, igualmente activo, se excretan por la bilis, sufriendo ambos circulación enterohepática. Se distribuye ampliamente por los tejidos y líquidos orgánicos; cruza la placenta y difunde a la leche, así como al líquido cefalorraquídeo cuando las meninges están inflamadas. La eliminación se produce en el transcurso de 6 horas y en menor proporción por la orina¹⁸.

2.3. Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia

2.3.1. Biodisponibilidad

Velocidad y cantidad con la cual la fracción activa es absorbida desde la forma farmacéutica y se encuentra disponible en forma inalterada en la circulación general. Se asume, en consecuencia, que, en un mismo individuo, una concentración plasmática esencialmente similar en el curso del tiempo, resultará en una concentración esencialmente similar en el sitio de acción¹⁶.

2.3.2. Bioequivalencia

Es la comparación de las biodisponibilidades de un producto multifuente y un producto de referencia. Dos medicamentos son bioequivalentes si son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas y sus biodisponibilidades, después de su administración en la misma dosis molar, bajo las mismas condiciones son similares a tal punto que cabe prever que sus efectos serán esencialmente los mismos¹⁹.

2.4. Equivalencia terapéutica

Se considera que dos productos farmacéuticos son terapéuticamente equivalentes si son farmacéuticamente equivalentes o alternativas farmacéuticas y después de la administración en la misma dosis molar, sus efectos, con respecto tanto a la eficacia como a la seguridad, son esencialmente los mismo cuando se administran a pacientes por la misma vía en las condiciones especificadas en el etiquetado. Esto puede demostrarse mediante estudios de bioequivalencia apropiados, como estudios farmacocinéticos, farmacodinámicos, clínicos o *in vitro*¹⁹.

2.5. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica

Es un marco científico para clasificar los principios activos en base a su solubilidad acuosa y permeabilidad intestinal. Se clasifica al IFA en cuatro clases:

- Clase 1: alta solubilidad, alta permeabilidad

- Clase 2: baja solubilidad, alta permeabilidad
- Clase 3: alta solubilidad, baja permeabilidad
- Clase 4: baja solubilidad, baja permeabilidad

Combinando las propiedades anteriores con la velocidad de disolución del producto, el SCB tiene en cuenta los 3 factores principales que gobiernan la tasa y magnitud de la absorción de las formas de dosificación de liberación inmediata²⁰.

2.5.1. Clasificación biofarmacéutica de la rifampicina

Según el Anexo 8: *“Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms”*, el IFA rifampicina se encuentra en la clase II, baja solubilidad y alta permeabilidad²¹.

2.6. Perfiles de disolución

Es la curva que caracteriza la cinética de disolución cuando se representa gráficamente la cantidad o porcentaje del medicamento disuelto en función del tiempo. Realizar la comparación de los perfiles de disolución entre el producto innovador y el producto multifuente, forma parte de la prueba de equivalencia *in vitro*. Para comparar los perfiles de disolución obtenidos, tanto para el medicamento de prueba como el de referencia, se procede a realizar un análisis modelo independiente, el factor de similitud (f_2).

El factor de similitud (f_2) es una medición de la similitud en el porcentaje de disolución (%) entre las dos curvas²².

$$f_2 = 50 * \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} * \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} * 100 \right\}$$

Figura 1. Fórmula del Factor de similitud (f_2)

Dónde:

- **R_t:** porcentaje disuelto a cada tiempo del producto innovador
- **T_t:** porcentaje disuelto a cada tiempo del producto problema
- **n:** número de tiempos de muestreo

Interpretación: valores de f_2 de 50 a 100 aseguran la equivalencia de los dos perfiles de disolución, tanto de prueba como de referencia.

III. PARTE EXPERIMENTAL

3.1. Materiales

3.1.1. Muestras

Producto innovador

Nombre	Rifaldin® 300 mg cápsula
Lugar de fabricación	Sudáfrica
Lote	19RA06745
Laboratorio	Importado por Sanofi-Aventis Farmacéutica Ltda.
Fecha de expiración	12/2020

Medicamento multifuente “A”

Nombre	Rifampicina 300 mg cápsulas
Lugar de fabricación	India
Lote	FRT1706B
Laboratorio	Nordic Pharmaceutical Company S.A.C.
Fecha de expiración	04/2020

Medicamento multifuente “B”

Nombre	Rifampicina 300 mg cápsulas
Lugar de fabricación	Perú
Lote	1110268
Laboratorio	Eurofarma Perú S.A.C.
Fecha de expiración	11/20

Medicamento multifuente “C”

Nombre	Rifampicina 300 mg cápsulas
Lugar de fabricación	Perú
Lote	10712768
Laboratorio	IQFARMA Instituto Quimioterápico S.A.
Fecha de expiración	07/20

3.1.2. Equipos de laboratorio

Tabla 1. Equipos de laboratorio empleados

Nombre del equipo	Código	Marca	Fecha de calificación/ calibración/ mantenimiento
Disolutor	LEL2-61	Hanson Vision Elite 8	2019-10
HPLC	LCL2-17	Lachrom	2019-10
Equipo espectrofotómetro UV-VIS	LEL1-40	Jasco	2019-11
Potenciómetro	LEL1-60	Metrohm	2019-10
Balanza analítica	BLZ-19	SARTORIUS	2019-04
Balanza analítica	BLZ-12	SARTORIUS	2019-09
Purificador de agua	LCE-89	Milli-Q®	2019-10
Balanza analítica	BLZ-14	METTLER TOLEDO	2019-04
Placa calefactora	LCE-96	Thermo Scientific	2019-05
Bomba de vacío	LCE-81	Vacuubrand	2019-05

3.1.3. Materiales de laboratorio

- Material de vidrio
- Cánulas y jeringas de 10 y 20 mL, tubos de vidrio de 10 mL.
- Filtros PVDF 0,45 µm y nylon 45 µm.
- Celdas de cuarzo de 1 cm y 0,1 cm.

3.1.4. Estándares (*Anexo 9.2*)

Estándar primario USP

Nombre	Rifampin
Lote	R039N0
Potencia	98,2 % (para aplicaciones cromatográfica) 99,6 % (para aplicaciones espectrofotométricas)
Fecha de expiración	Vigente
Nombre	Rifampin Quinone
Lote	R109W0
Potencia	100,0 %
Fecha de expiración	Vigente

Estándar primario BP

Nombre	Rifampicin N-oxide
Lote	4025
Potencia	90,2 %
Fecha de expiración	Vigente
Nombre	3-formylrifamycin SV
Lote	3511
Potencia	87,1 %
Fecha de expiración	Vigente

3.1.5. Reactivos

Tabla 2. Reactivos empleados

Reactivo	Grado	Marca	Lote	Fecha de vencimiento
Fosfato monobásico de potasio	ACS	Merck	AM1090173	2021-11-30
Ácido clorhídrico 37%	P.A.	Merck	K49432417	2021-08-25
Cloruro de sodio P.A.	P.A.	Merck	K47086104	2020-08-31
Acetato de sodio anhidro	ACS	Bio Basic	JC388430GD	2022-02-29
Ácido acético glacial	P.A.	Fisher	0000154859	2020-08-31
Hidróxido de sodio	P.A.	Macron	0000213938	2020-02-28
Acetonitrilo	HPLC	Merck	K49847830	2020-12-31
Metanol	HPLC	J.T. Baker	Y38C32	2023-09-14
Fosfato dibásico de sodio	P.A.	J.T. Baker	V27C27	2021-07-05
Fosfato dibásico de potasio	P.A.	J.T. Baker	V08C18	2021-08-30
Perclorato de sodio	P.A.	Merck	A1068864	2020-08-31
Ácido cítrico	P.A.	Scharlau	16948101	2021-02-28
Ácido fosfórico	ACS	J.T. Baker	V07C76	2021-02-19
Agua destilada (*)	---	---	---	Vigente

(*) **Nota:** Agua destilada ultrapura tipo I según ASTM D1193-91

3.2. Metodología

3.2.1. Tipo de estudio

Analítico no experimental, transversal, descriptivo.

3.2.2. Población y muestra

(1) Población

Para este estudio se utilizaron cápsulas de rifampicina 300 mg de tres fabricantes comercializados en el Perú ²³.

(2) Selección del producto farmacéutico de comparación (CPP)

Se procedió a analizar 100 muestras posológicas del producto farmacéutico de laboratorio Sanofi – Aventis Farmacéutica Ltda, señalado en el Anexo 11 de la OMS: “*Guidance on the selection of comparator pharmaceutical products for equivalence assessment of interchangeable multisource (generic) products*”²⁴.

(3) Selección de productos farmacéuticos de prueba

Se procedió a realizar un muestreo por conveniencia, de tres productos farmacéuticos multifuente de rifampicina 300 mg cápsulas, obtenidos de la base de datos del Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos de DIGEMID²³, comercializados en el mercado farmacéutico nacional, los cuales designaremos para el estudio con las letras: A, B, C; correspondientes a laboratorios de procedencia extranjera y nacional (India y Perú).

La muestra en estudio consistió en 100 cápsulas suficientes para realizar los ensayos de cada uno de los productos farmacéuticos y disponibles en centros de salud y farmacias hospitalarias (programa de TBC) del MINSA.

3.2.3. Ubicación, tiempo y espacio

- El muestreo se realizó en la ciudad de Lima en marzo de 2019.
- El desarrollo del control de calidad, control de las sustancias relacionadas y el perfil de disolución de las muestras se realizaron en el laboratorio del Centro Nacional de Control de Calidad (CNCC) del

Instituto Nacional de Salud (INS).

3.2.4. Diseño analítico

El estudio se ejecutó en tres etapas:

- **Primera:** control de calidad de las cápsulas de rifampicina 300 mg.
- **Segunda:** cuantificación de sustancias relacionadas de las cápsulas de rifampicina 300 mg.
- **Tercera:** validación de la metodología, desarrollo y comparación de los perfiles de disolución.

3.3. Procesamiento y análisis de la información

Para el procesamiento de la información obtenida en los ensayos efectuados, se emplearon análisis estadísticos, los cuales fueron programados en una hoja de cálculo Microsoft Excel 2016, permitiendo de esta manera obtener los resultados del estudio. Estas hojas de cálculo forman parte del Sistema de Gestión de Calidad; fueron validadas y aprobadas mediante Resolución Directoral del CNCC- INS. (*Anexo 9.3*).

3.4. Primera etapa: control de calidad de las cápsulas de rifampicina 300 mg

Se realizaron los siguientes ensayos para los medicamentos en estudio

- Características físicas.
- Peso promedio, según BP 2018.
- Identificación de rifampicina por cromatografía líquida de alta resolución, según USP 41.
- Valoración de rifampicina por cromatografía líquida de alta resolución, según USP 41.
- Disolución de rifampicina por UV-VIS, según USP 41.
- Uniformidad de contenido en las unidades de dosificación de rifampicina por cromatografía líquida de alta resolución, según USP 41.

3.4.1. Ensayo de características físicas

Se procedió mediante descripción organoléptica e inspección visual: forma, color del cuerpo y tapa de la cápsula; descripción del contenido

(color y aspecto) y el registro de características adicionales (logo).

3.4.2. Peso promedio. *Appendix XIIC. Consistency of Formulated Preparations 1. “Uniformity of weight (mass)”*

Se registró el peso individual de 20 cápsulas tomadas al azar, en balanza analítica; luego se halló el peso promedio de los valores obtenidos. Se retiró cuidadosamente el contenido de las unidades, sin dañarlas y teniendo cuidado de mantener la integridad de cada uno de éstos, se pesó individualmente las cápsulas vacías y se calculó el peso promedio del contenido por diferencia de peso²⁵.

3.4.3. Identificación de rifampicina por cromatografía líquida de alta resolución

Se realizó mediante la comparación del tiempo de retención del pico principal de la solución muestra con el de la solución estándar.

Especificación: el cromatograma de la preparación de valoración, muestra un pico principal para rifampicina, cuyo tiempo de retención se corresponde con el que presenta el cromatograma de la preparación estándar, según se obtiene en la valoración²⁶.

3.4.4. Valoración de rifampicina por cromatografía líquida de alta resolución

Preparación de la solución amortiguadora de fosfato: se disolvió 136,1 g fosfato monobásico de potasio en 500 mL de agua, luego se agregó 6,3 mL de ácido fosfórico, se diluyó con agua hasta 1000 mL y mezcló (pH $3,1 \pm 0,1$).

Preparación de la fase móvil: constituida por una mezcla adecuada de agua, acetonitrilo, solución amortiguadora de fosfato, ácido cítrico 1,0 M y perclorato de sodio 0,5 M (510:350:100:20:20). Se pasó a través de un filtro adecuado en tamaño de poro 0,7 μm o menor y degasificó.

Preparación mezcla de disolvente: constituida por una mezcla de acetonitrilo y metanol (1:1)

Preparación de diluyente: constituida por una mezcla adecuada de agua, acetonitrilo, fosfato dibásico de sodio 1,0 M, fosfato monobásico de potasio 1,0 M y ácido cítrico 1,0 M (640:250:77:23:10).

Preparación de ácido cítrico 1,0 M: formula $C_6H_8O_7 \cdot H_2O$, peso molecular = 210,14 se disolvió 21,014 g de ácido cítrico en 100 mL de agua.

Preparación de perclorato de sodio 0,5 M: formula $NaClO_4 \cdot H_2O$, peso molecular = 140,46 se disolvió 7,023 g de perclorato de sodio en 100 mL de agua.

Preparación de solución fosfato dibásico de sodio 1,0 M: formula $Na_2HPO_4 \cdot 7 H_2O$, peso molecular = 268,07 se disolvió 26,807 g de fosfato dibásico de sodio en 100 mL agua.

Preparación de solución fosfato monobásico de potasio 1,0 M: formula KH_2PO_4 , peso molecular = 136,09 se disolvió 13,609 g de fosfato monobásico de potasio en 100 mL de agua

Preparación del estándar: se preparó una solución a concentración de 1,5 mg/mL, llevando a volumen con mezcla de disolvente, y sometió a ultrasonido hasta asegurar su disolución. Se transfirió 10,0 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 50 mL, se diluyó a volumen con acetonitrilo y mezcló. [Nota: usar esta solución de trabajo dentro de las 5 horas.], se transfirió 5,0 mL de esta solución de trabajo (*) a un matraz volumétrico de 50 mL y diluyó a volumen con diluyente y mezcló. Esta solución contiene aproximadamente 0,03 mg/mL de estándar de referencia (ER) rifampicina USP. [Nota: inyectar esta preparación estándar en el cromatógrafo entre 30 y 60 segundos después de su preparación.]

Preparación de la muestra: se pesó y retiró el contenido de no menos de 20 cápsulas; se transfirió una cantidad, equivalente a 300 mg de rifampicina a un matraz volumétrico de 200 mL. Se agregó aproximadamente 180 mL de mezcla de disolventes y sometió a

ultrasonido aproximadamente por 5 minutos. Equilibrada la temperatura ambiente, se diluyó a volumen con mezcla de disolventes y mezcló. Se transfirió 10,0 mL de la solución resultante a un matraz volumétrico de 50 mL y diluyó a volumen con acetonitrilo y mezcló. [Nota: se usó la solución dentro de las 5 horas.]. Se transfirió 5,0 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 50 mL y diluyó a volumen con el diluyente y mezcló. [Nota: Se inyectó esta preparación estándar en el cromatógrafo entre 30 y 60 segundos después de su preparación.]

Preparación de solución de resolución: se preparó una solución a una concentración de 0,1 mg/mL de estándar de referencia (ER) rifampicina quinona USP, llevando a volumen con mezcla de disolvente. Se transfirió 1,5 mL de esta solución y 5,0 mL de la solución de trabajo (*) usada para preparar la preparación estándar a un matraz volumétrico de 50 mL, se diluyó con diluyente y mezcló.

Sistema cromatográfico

Equipo HPLC:	Detector UV 254 nm
Columna:	4,6 mm x 10 cm; relleno L7 de 5 µm
Velocidad de flujo:	1,5 mL/min.
Volumen de inyección:	50 µL
µL Temperatura:	25 °C

Aptitud del sistema

Resolución: entre los dos picos no es menor de 4,0

DSR: $\leq 1,0 \%$

Los tiempos de retención relativos son aproximadamente 0,6 para rifampicina quinona y 1,0 para rifampicina.

Se calculó el porcentaje de la cantidad declarada de rifampicina²⁶
(C₄₃H₅₈N₄O₁₂)

$$\text{Resultado} = (r_u/r_s) \times (C_s/C_u) \times P \times F \times 100$$

Dónde:

ru: respuesta del pico de la solución muestra

rs: respuesta del pico de la solución estándar

Cs: concentración de ER rifampicina USP en la solución estándar (mg/mL)

Cu: concentración nominal de rifampicina en la Solución muestra (mg/mL)

P: potencia de rifampicina en ER rifampicina USP (µg/mg)

F: factor de conversión, 0,001 mg/µg

Criterio de Aceptación: 90,0 - 110,0 %

Adicionalmente, según el anexo 7 del Reporte Técnico 992 de la OMS, se recomienda que, para continuar con la siguiente etapa del estudio, se debe cumplir lo siguiente: la diferencia entre el contenido del producto comparador y los productos multifuente *no debe ser mayor a 5 %*.

3.4.5. Disolución de rifampicina por UV-Vis**Condiciones de disolución**

Medio: ácido clorhídrico 0,1 N; 900 mL

Aparato 1: 100 rpm

Tiempo: 45 minutos.

Temperatura: 37,0 °C ± 0,5 °C

Longitud de onda: UV 475 nm

Solución muestra: una vez transcurrido 45 minutos, se tomó una alícuota de 20 mL de cada uno de los 6 vasos; se filtró una porción de la solución en análisis, a través de un filtro PVDF 0,45 µm, eliminando los primeros 5 mL.

Solución estándar: se utilizó ER rifampicina USP para preparar una solución a una concentración conocida de 0,333 mg/mL y llevando a volumen con medio disolución del filtrado.

Tolerancias: no menos de 75 % (Q) de la cantidad declarada de rifampicina²⁶ (C₄₃H₅₈N₄O₁₂).

3.4.6. Uniformidad de contenido en las unidades de dosificación de rifampicina por cromatografía líquida de alta resolución

Procedimiento para uniformidad de dosificación de contenido:

solución amortiguadora de fosfato, fase móvil, mezcla de disolventes, diluyente, preparación estándar, solución de resolución y sistema cromatográfico. Proceder según se indica en la valoración.

Preparación de la muestra: se transfirió el contenido de 1 cápsula a un matraz volumétrico adecuado de modo tal que, al diluirlo a volumen según se indica a continuación, cada mL de solución contenga aproximadamente 1,5 mg de rifampicina. Enjuagar la cubierta de la cápsula con una pequeña cantidad de mezcla de disolvente y agregar el lavado al matraz volumétrico. Agregar mezcla de disolventes hasta que el matraz este lleno, aproximadamente cuatro quintos de su capacidad. Proceder según se indica en la preparación de valoración, comenzando donde dice “someter a ultrasonido durante aproximadamente 5 minutos”.

Se calculó el porcentaje de la cantidad declarada de rifampicina²⁶ ($C_{43}H_{58}N_4O_{12}$).

$$\text{Resultado} = (r_u/r_s) \times (LC/D) \times P \times F \times 100$$

Dónde:

r_u: respuesta del pico de la solución muestra

r_s: respuesta del pico de la solución estándar

L: es la cantidad declarada, en mg, de rifampicina en la cápsula

C: concentración de ER rifampicina USP en la solución estándar (mg/mL)

D: concentración nominal de rifampicina en la Solución muestra (mg/mL)

P: potencia de rifampicina en ER rifampicina USP (µg/mg)

F: factor de conversión, 0,001 mg/µg

Criterio de aceptación: $AV \leq 15$

3.5. Segunda etapa: cuantificación de sustancias relacionadas en las cápsulas de rifampicina 300 mg

Se realizó por el método de cromatografía líquida, Appendix III D para los medicamentos en estudio, utilizando las siguientes soluciones preparadas en la mezcla de solventes que se describe a continuación.

Preparación de mezcla de solventes: constituida por una mezcla de una solución de ácido cítrico 21,01 % w/v, fosfato monobásico de potasio 13,31 % w/v, fosfato dibásico de potasio 17,42 % w/v, acetonitrilo y agua (10:23:77:250:640). Las soluciones se preparan inmediatamente antes de su uso.

- (1) se agitó cuantitativamente el contenido de las cápsulas equivalente a 20 mg de rifampicina con 10 mL de acetonitrilo, se centrifugó y diluyó 5 mL de sobrenadante transparente a 50 mL, con la mezcla de solventes;
- (2) se diluyó 1 mL de la solución (1) a 100 mL;
- (3) se utilizó una solución a una concentración 0,008 mg/mL de estándar de referencia (ER) rifampicina quinona USP;
- (4) se utilizó una solución a una concentración 0,003 mg/mL de rifampicina N-óxido BPCRS;
- (5) se utilizó una solución a una concentración 0,001 mg/mL de 3-formylrifamicina SV BPCRS;
- (6) se diluyó 1 mL de la solución (3) a 4 mL de mezcla de solventes y mezclar, 1 mL de la solución resultante con 1 mL de la solución (2).

Condiciones cromatográficas

Equipo HPLC:	Detector UV 254 nm
Columna:	4,6 mm x 10 cm; relleno L7 de 5 µm
Velocidad de flujo:	1,5 mL/min.
Volumen de inyección:	20 µL
Temperatura:	25 °C

Para la solución (1), la cromatografía procedió al menos 3 veces el tiempo de retención del pico debido a la rifampicina.

Idoneidad del sistema: la prueba no es válida a menos que, en el cromatograma obtenido con la solución (6), el factor de resolución entre los dos picos principales sea no menor a 4,0.

Preparación de fase móvil: constituida por una mezcla de acetonitrilo y solución que contiene 0,1 % v/v de ácido fosfórico, 0,19 % p/v de perclorato de sodio, 0,59 % p/v de ácido cítrico y 2,09 % p/v de fosfato monobásico de potasio (35:65) filtrar y desgasificar.

Límites: en el cromatograma obtenido con solución (1)

- El área de cualquier pico correspondiente a la rifampicina quinona no es mayor que el área del pico principal en el cromatograma obtenido con la solución (3) (4%).
- El área de cualquier pico correspondiente al N-óxido de rifampicina no es mayor que el área del pico principal en el cromatograma obtenido con la solución (4) (1,5 %).
- El área de cualquier pico correspondiente a 3-formylrifamicina SV no es mayor que el área del pico principal en el cromatograma obtenido con la solución (5) (0,5 %).
- El área de cualquier otro pico secundario no es mayor que el área del pico principal en el cromatograma obtenido con la solución (2) (1 %)²⁵.

3.6. Tercera etapa: validación de la metodología, desarrollo y comparación de los perfiles de disolución

Se realizó la validación para asegurar que los resultados experimentales sean confiables. Se verificó la especificidad, linealidad, exactitud, precisión y la influencia del sistema de filtración y la estabilidad de las soluciones extraídas de los vasos de disolución, según lo recomendado por la Guía Técnica G-BIOF 02: Bioexención de los estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia para establecer equivalencia terapéutica de formas farmacéuticas sólidas orales.

Nota: antes de iniciar la validación de la metodología, se realizó la verificación operacional y de performance del equipo disolutor, para garantizar la confiabilidad de los datos obtenidos.

3.6.1. Especificidad

Se pesó las muestras placebo (cápsulas vacías). Se transfirió a vasos conteniendo medio a 37°C y se agitó durante 1 hora a 100 rpm, para cada uno de los tres medios de disolución. Se realizaron lecturas por triplicado a 475 nm. Se calculó el porcentaje de interferencia, comparando con una solución al 100% (0,66 mg/mL).

$$\% \text{ Interferencia} = 100 \times C_s \times (A_p/A_s) \times (V/L)$$

Dónde:

A_p = absorbancia del placebo

A_s = absorbancia del estándar

C_s = concentración del estándar (mg/mL)

V = volumen de medio (mL)

L = cantidad declarada (mg)

Criterio de aceptación: la interferencia no debe ser mayor al 2%.

3.6.2. Linealidad

Se preparó una curva de calibración analizando 7 soluciones al 10, 20, 40, 60, 80, 100 y 120% del estándar, a partir de una solución stock estándar ER rifampicina USP y se procedió a la lectura por triplicado a una longitud de onda de 475 nm.

Se realizó una curva para cada uno de los tres medios de disolución y calculó la pendiente, el coeficiente de correlación y la suma de cuadrados residuales.

Criterio de aceptación: el coeficiente de correlación no debe ser menor a 0,999. El intercepto en “y” no debe ser estadísticamente diferente de 0, empleando un intervalo de confianza de 95%. El coeficiente de variación promedio del factor de respuesta no debe ser mayor del 2%.

3.6.3. Exactitud

Se preparó soluciones de ER de rifampicina USP al 20, 60 y 120 % por

triplicado. Se diluyó en cada uno de los medios utilizados y se procedió a la lectura a 475 nm.

Criterio de aceptación: el porcentaje promedio de recuperación debe ubicarse entre 95 y 105%, y la desviación estándar relativa debe ser menor o igual a 2%.

3.6.4. Precisión del método

Se prepararon seis réplicas de una solución estándar al 100 % del estándar ER rifampicina USP. Se realizó la lectura a 475 nm, empleando cada uno de los tres medios como diluyente.

Criterio de aceptación: la desviación estándar relativa no debe ser mayor al 2%.

3.6.5. Influencia del filtro

Se analizó una solución de rifampicina al 100 %, en cada uno de los tres medios de disolución; primeramente, la solución sin filtrar, luego la solución filtrada con filtros de PVDF 0,45 µm, PVDF 0,20 µm, Nylon 0,45 µm y Nylon 0,20 µm, y se realizó lecturas por triplicado a 475 nm.

Criterio de aceptación: el rango de recuperación debe estar entre 98 y 102 % del valor promedio de las lecturas.

3.6.6. Estabilidad

Se preparó el estándar ER rifampicina al 100%, se diluyó en los tres medios de disolución y almacenó bajo condiciones de refrigeración (2-8°C) por 24 horas. Se procedió a realizar lecturas de las muestras y estándares (475 nm), a las 24 horas. Se almacenaron las soluciones en condiciones que aseguren su estabilidad.

Criterio de aceptación: el rango de recuperación debe estar entre 98 y 102% del valor promedio.

Los perfiles de disolución se compararon mediante análisis modelo independiente, basado en el cálculo del factor de similitud (f_2), propuesto por el reporte técnico 992 de la OMS, Anexo 7: “*Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability*”¹⁹.

Se realizó la cinética de disolución a 12 cápsulas de cada producto farmacéutico de tres lotes diferentes, en tres medios de pH recomendados por la OMS. Se analizó un lote, tanto del producto farmacéutico de referencia y de cada uno de los tres medicamentos multifuente seleccionados.

Los parámetros a considerarse para el desarrollo del presente perfil en los tres pH diferentes, fueron:

Condiciones de disolución

Medio:	según el pH determinado
Volumen del medio:	900 mL
Aparato:	1 (canastillas)
Velocidad:	100 rpm
Tiempo:	5, 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos.
Temperatura:	$37 \pm 0,5$ °C
Vol. de toma de muestra:	10 mL con
reposición N° de muestras:	12 unidades
Blanco:	medio de disolución

La determinación analítica del IFA se realizó por espectrofotometría UV- VIS, siendo las condiciones espectrofotométricas empleadas las siguientes:

Detección:	UV 475 nm
Celda de cuarzo:	0,1 cm

3.6.7. Medios empleados para el desarrollo de los perfiles de disolución

Se realizó la preparación según lo indicado en la USP 41²⁶

- (1) Medio a pH 1,2:** fluido gástrico simulado pH 1,2.
- (2) Medio a pH 4,5:** solución amortiguadora de acetato pH 4,5.
- (3) Medio a pH 6,8:** solución amortiguadora de fosfato pH 6,8.

3.6.8. Preparación del estándar para la curva de calibración

(1). Solución stock (SS) de estándar ER rifampicina USP

Se utilizó ER rifampicina USP para preparar una solución a una concentración de 3,3 mg/mL de rifampicina y llevando a volumen

con el medio de disolución según el pH que corresponda. A partir de esta solución stock se tomó alícuotas para elaborar la curva estándar.

(2). Curva de calibración

Se midió 0,2; 0,4; 0,8; 1,2; 1,6; 2,0 y 2,4 mL de la SS de ER rifampicina para preparar soluciones al: 10, 20, 40, 60, 80, 100 y 120 % respectivamente. Se llevó cada volumen a una fiola de 10 mL aforando con medio de disolución según el pH que corresponda.

Se realizaron las lecturas de cada una de las soluciones estándar a 475 nm y se determinó la ecuación de la recta de la siguiente forma:

$$“y = a + b x”, \text{ coeficiente de determinación “}r^2\text{”}$$

Criterio de aceptación: el coeficiente de correlación no debe ser menor a 0,999.

3.6.9. Cálculo de miligramos (mg) y porcentaje (%) de IFA liberado

Para cada tiempo de toma de muestra se realizó la lectura e interpolaron las respuestas en la curva realizada con el estándar de referencia, de esta manera se determina los miligramos (mg) y % de IFA liberado en relación a la cantidad rotulada del producto (300 mg).

IV. RESULTADOS

4.1. Resultados de la primera etapa: control de calidad de las cápsulas de rifampicina 300 mg

Se realizó la descripción organoléptica e inspección visual, la forma, color del cuerpo y tapa de la cápsula; descripción del contenido (color y aspecto) de los tres medicamentos multifuente y producto innovador se muestra en la tabla 3. Se halló el peso promedio. Appendix XII C consistency of Formulated Preparations 1. “Uniformity of weight (mass)” según BP 2018, de los tres medicamentos multifuente y producto innovador se muestra en la tabla 4.

El control de calidad de los tres medicamentos multifuente y producto innovador analizados según especificación USP 41 (2018) se muestra en la tabla 5.

Tabla 3. Características físicas de cápsulas de rifampicina 300mg

Muestras	Descripción
	Metodología: análisis organoléptico
Producto innovador	Cápsula con tapa y cuerpo de color rojo oscuro, que lleva impreso en tinta blanquecina “R-300”, conteniendo un polvo de color marrón rojizo.
Medicamento multifuente “A”	Cápsula con tapa y cuerpo de color rojo oscuro, conteniendo un polvo de color marrón rojizo.
Medicamento multifuente “B”	Cápsula con tapa y cuerpo de color rojo oscuro, conteniendo un polvo de color marrón rojizo.
Medicamento multifuente “C”	Cápsula con tapa y cuerpo de color rojo oscuro, conteniendo un polvo de color marrón rojizo.

Tabla 4. Peso promedio de las cápsulas

Muestras	Peso promedio
	Peso neto (mg)
Producto innovador	364,68
Medicamento multifuente “A”	442,58
Medicamento multifuente “B”	401,26
Medicamento multifuente “C”	472,43

Tabla 5. Identificación, contenido, disolución y uniformidad de contenido en las unidades de dosificación

Ensayos	Especificaciones	Resultados			
		Producto innovador	Medicamento multifuente “A”	Medicamento multifuente “B”	Medicamento multifuente “C”
Identificación	El tiempo de retención del pico principal de la solución muestra corresponde al de la solución estándar	Cumple	Cumple	Cumple	Cumple
Contenido en mg por cápsula (%)	90,0 – 110,0	290,45 96,8	282,28 94,1	290,58 96,9	279,75 93,3
Disolución (%)	No menos de 80 Q	M1= 98 M2= 96 M3= 98 M4= 98 M5= 96 M6= 98 Promedio= 97	M1= 94 M2= 103 M3= 102 M4= 102 M5= 104 M6= 102 Promedio= 101	M1= 100 M2= 93 M3= 98 M4= 99 M5= 88 M6= 99 Promedio= 95 %	M1= 87 M2= 88 M3= 91 M4= 92 M5= 91 M6= 90 Promedio= 90
Uniformidad de contenido en las unidades de dosificación	El valor de aceptación de las 10 unidades de dosificación es menor o igual a L1 % (L1 % es 15,0)	Promedio= 98,1 (AV= 3,6)	Promedio= 95,7 (AV= 10,9)	Promedio= 94,7 (AV= 9,5)	Promedio= 94,2 (AV= 7,6)

4.2. Resultados de la segunda etapa: cuantificación de sustancias relacionadas del producto innovador y medicamentos multifuente “A”, “B” y “C”.

La determinación de las sustancias relacionadas de los medicamentos multifuente y producto innovador analizados según especificación BP 2018 se muestra en la tabla 6.

Tabla 6. Cuantificación de sustancias relacionadas del medicamento

Sustancias relacionadas	Muestras				Especificaciones
	Producto innovador (%)	Medicamento multifuente “A” (%)	Medicamento multifuente “B” (%)	Medicamento multifuente “C” (%)	
Rifampicina quinona	0,0	0,0	0,0	0,0	No es mayor que 4 %
N-oxido de rifampicina	0,0	0,0	0,0	0,0	No es mayor que 1,5 %
3-formylrifamicina SV	0,0	0,0	0,0	0,0	No es mayor que 0,5 %

4.3. Resultados de la tercera etapa: validación de la metodología, desarrollo y comparación de los perfiles de disolución

Las muestras fueron analizados al instante y que el método cumple con los parámetros de linealidad, precisión, exactitud, especificidad e influencia de filtro se muestra en la tabla 7.

Tabla 7. Validación del método analítico de perfiles de disolución

Parámetros de validación desarrollados		Resultados			Conclusión
Parámetro	Especificación	pH 1,2	pH 4,5	pH 6,8	
Linealidad					
Coeficiente de correlación (r²)	No menor de 0,999	1,0000	1,0000	1,0000	Cumple
Coeficiente de variación (CV) de los factores de respuesta	Menor o igual a 2 %	0,486	1,019	0,799	Cumple
Intercepto	Diferente a 0	0,0005	- 0,0018	0.0002	Cumple
Precisión					
Desviación estándar relativa	Menor o igual a 2 %	0,05	0,09	0,27	Cumple
Exactitud					
Porcentaje de recuperación promedio	95 - 105	101,11	100,12	100,60	Cumple
Desviación estándar relativa	Menor o igual a 2 %	0,9	0,8	1,4	Cumple
Especificidad					
Porcentaje de interferencia	No mayor a 2	0,525	0,643	0,405	Cumple
Influencia Del Filtro					
Porcentaje de recuperación promedio	98 – 102	98,02	99,79	98,07	Cumple
Estabilidad					
Porcentaje de recuperación promedio a las 24 h (Estándar)	98 – 102	98,61	99,65	98,97	cumple
Porcentaje de recuperación promedio a las 24 h (Muestra)	98 – 102	84,02	85,20	90,07	(*)

(*) Las muestras no presentaron estabilidad a las 24 horas. El presente estudio se realizó dentro de una hora de terminado el ensayo de disolución, lo cual no se vio afectado por este parámetro.

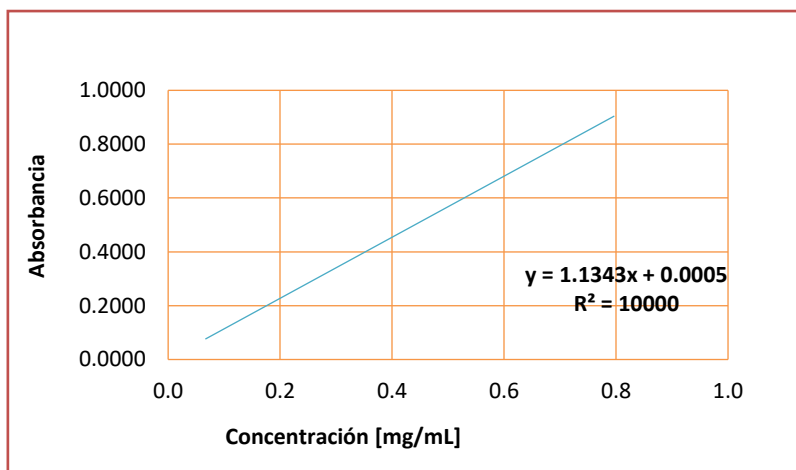


Figura 2. Curva de calibración para el perfil de disolución en medio pH 1,2

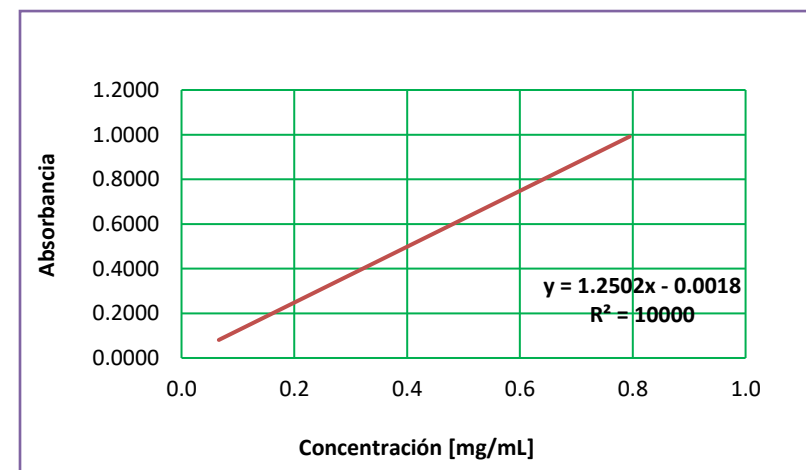


Figura 3. Curva de calibración para el perfil de disolución en medio pH 4,5

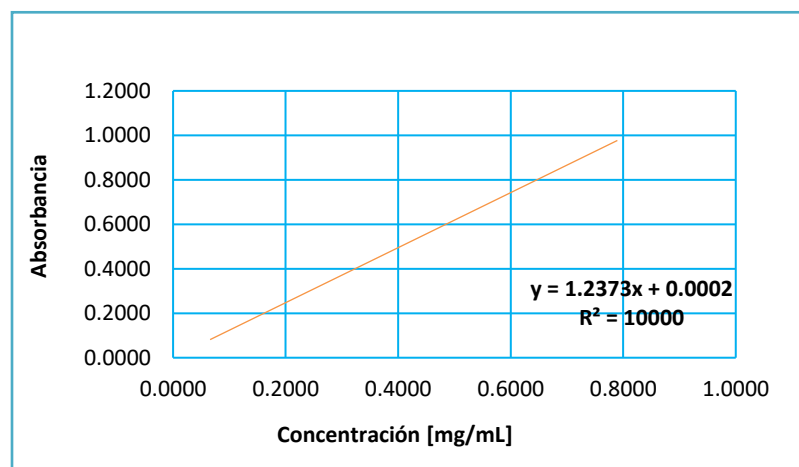


Figura 4. Curva de calibración para el perfil de disolución en medio pH 6,8

Tabla 8. Perfiles de disolución del producto innovador (pH: 1,2)

Producto innovador Lote: 19RA06745														
Tiempo de muestreo (min)													Resultados	
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	Promedio (%)	CV (%)
5	9,859	9,886	9,939	9,674	9,939	9,833	9,992	9,119	9,542	9,648	11,023	9,648	9,84	4,50
10	13,328	13,328	13,064	14,939	13,514	17,084	13,091	12,844	15,123	13,167	13,896	15,495	14,07	9,27
15	28,339	28,155	28,258	28,382	26,650	26,477	27,783	26,501	26,610	27,436	26,639	26,880	27,34	2,91
20	64,358	64,462	64,673	64,824	63,602	63,664	61,494	61,997	63,244	61,488	61,316	62,618	63,15	2,10
30	71,521	71,256	71,601	71,409	71,232	70,951	71,270	71,514	71,320	72,929	71,249	72,141	71,53	0,74
45	79,231	79,360	82,909	82,742	80,711	80,638	79,216	80,521	81,753	82,401	81,813	81,207	81,04	1,64
60	91,938	93,496	92,879	93,186	93,382	93,811	93,589	93,745	92,874	92,711	91,930	92,349	92,99	0,71

Tabla 9. Perfiles de disolución del medicamento multifuente “A” (pH: 1,2)

Medicamento multifuente “A” Lote: FRT706B														
Tiempo de muestreo (min)													Resultados	
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	Promedio (%)	CV (%)
5	5,680	5,945	5,813	6,077	5,760	5,866	6,209	5,813	6,262	6,157	6,289	6,289	6,01	3,75
10	18,614	18,191	18,720	18,191	18,588	19,090	18,984	19,434	20,492	19,990	20,466	19,831	19,22	4,26
15	43,953	43,926	43,953	43,953	46,174	45,963	46,122	46,122	46,148	46,122	46,042	46,095	45,38	2,34
20	50,777	50,935	50,591	50,988	47,788	47,497	47,629	47,761	48,237	47,682	48,396	48,290	48,88	2,99
30	56,490	56,119	56,516	56,437	56,331	54,241	55,299	54,189	55,141	53,078	52,919	53,104	54,99	2,60
45	65,906	65,906	65,165	65,033	65,906	65,086	65,694	64,530	65,615	64,583	65,747	64,689	65,32	0,82
60	73,153	73,153	73,179	70,138	73,021	70,376	72,862	69,873	71,381	71,486	71,486	72,148	71,85	1,74

Tabla 10. Perfiles de disolución del medicamento multifuente “B” (pH: 1,2)

Medicamento multifuente “B” Lote: 1110268														
Tiempo de muestreo (min)													Resultados	
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	Promedio (%)	CV (%)
5	0,602	0,655	0,258	0,840	0,338	0,999	0,787	1,078	1,131	0,761	1,290	1,025	0,81	38,61
10	6,209	5,389	6,262	5,628	6,395	4,384	4,464	5,151	4,755	5,231	5,971	5,680	5,46	12,61
15	9,092	10,653	9,119	10,547	8,987	9,304	10,441	8,907	9,992	8,590	9,833	9,172	9,55	7,42
20	29,379	30,675	29,406	30,728	30,331	33,161	32,553	33,056	32,738	30,834	30,992	30,411	31,19	4,33
30	55,696	53,818	55,590	55,670	55,432	54,400	55,432	54,109	54,506	54,956	54,585	54,823	54,92	1,17
45	69,714	69,318	69,661	69,185	67,678	68,127	68,233	67,651	69,371	68,842	68,947	69,000	68,81	1,05
60	76,380	76,194	76,247	76,380	75,983	77,173	77,305	77,279	77,596	77,120	77,649	77,173	76,87	0,77

Tabla 11. Perfiles de disolución del medicamento multifuente “C” (pH: 1,2)

Medicamento multifuente “C” Lote: 10712768														
Tiempo de muestreo (min)													Resultados	
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	Promedio (%)	CV (%)
5	3,617	5,416	3,274	5,389	3,564	3,670	3,644	5,892	5,654	5,813	4,067	5,680	4,64	23,02
10	17,926	16,049	17,979	19,619	19,566	18,032	20,201	20,122	19,1778	17,292	17,609	17,239	18,45	7,34
15	41,228	41,943	41,334	41,070	41,784	39,747	41,731	40,118	41,572	41,281	40,779	40,937	41,13	1,61
20	51,755	51,306	51,491	51,649	51,411	51,570	51,967	51,623	51,173	51,332	50,882	51,253	51,45	0,56
30	64,477	64,557	64,557	64,398	62,203	62,361	62,494	63,076	62,732	62,361	62,705	62,256	63,18	1,58
45	72,465	75,216	73,391	75,189	75,057	71,910	72,201	73,285	72,597	73,497	72,650	73,285	73,40	1,59
60	75,269	75,401	76,300	76,247	76,274	76,247	75,084	75,507	74,713	75,904	75,877	76,009	75,74	0,70

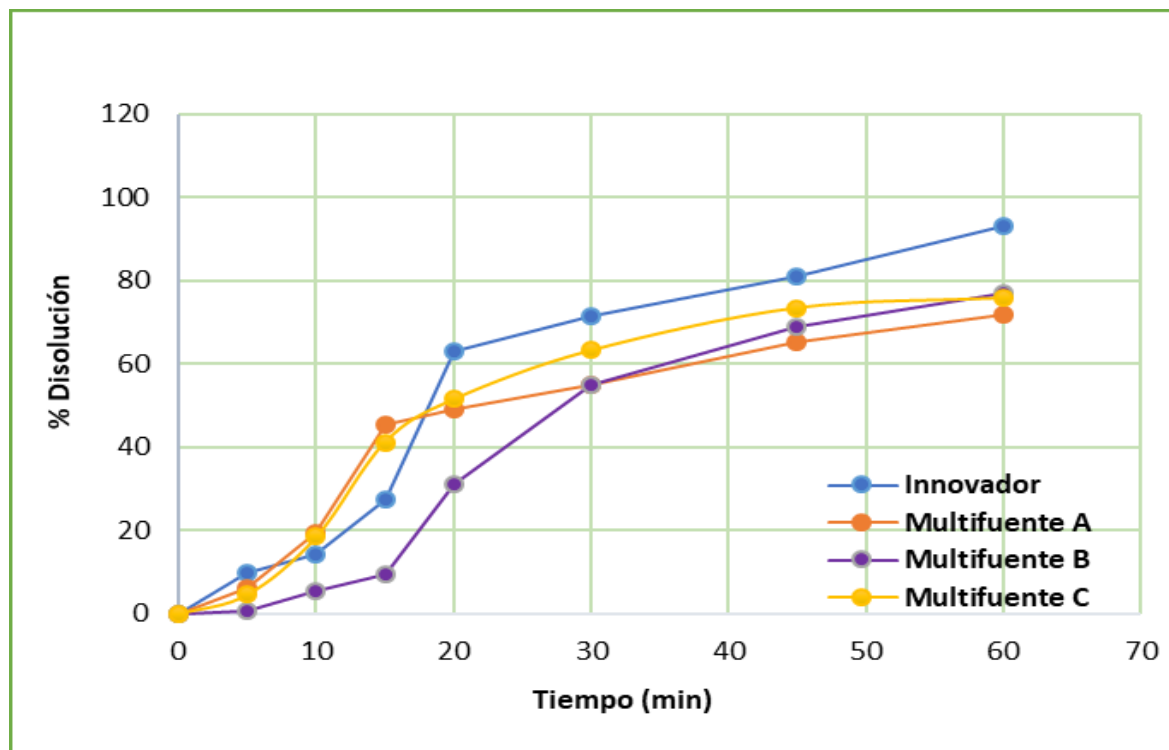


Figura 5. Curvas de los perfiles de disolución de los medicamentos “A”, “B”, “C” e innovador a pH 1,2

Se puede apreciar en la **figura 5**, que tanto el producto innovador como los medicamentos multifuente “A”, “B” y “C”, presentan una cinética de disolución lenta. Debido a ello se realiza el cálculo del factor de similitud.

Tabla 12. Perfiles de disolución del producto innovador (pH: 4,5)

Producto innovador Lote: 19RA06745														
Tiempo de muestreo (min)													Resultados	
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	Promedio (%)	CV (%)
5	17,003	17,147	17,051	17,195	17,243	17,267	17,147	17,123	17,147	17,243	17,340	17,388	17,19	0,65
10	20,413	20,679	21,712	21,617	20,704	20,705	21,929	20,775	20,992	20,777	21,162	22,196	21,14	2,74
15	25,302	25,378	25,629	25,606	25,404	25,476	24,575	24,394	24,540	24,251	26,011	24,460	25,09	2,38
20	31,564	31,714	31,895	31,775	31,739	31,765	32,079	31,872	31,780	31,944	33,219	32,276	31,97	1,36
30	48,182	48,069	48,421	48,540	48,383	48,577	49,761	48,830	48,473	49,023	49,110	49,382	48,73	1,04
45	69,621	69,386	69,188	68,972	68,358	68,337	69,846	67,800	68,544	69,413	69,765	68,094	68,94	1,01
60	86,869	86,703	86,407	86,477	87,202	87,758	88,034	86,686	87,895	88,197	87,326	87,175	87,23	0,71

Tabla 13. Perfiles de disolución del medicamento multifuente “A” (pH: 4,5)

Medicamento multifuente “A” Lote: FRT706B														
Tiempo de muestreo (min)													Resultados	
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	Promedio (%)	CV (%)
5	23,566	23,902	23,566	23,710	23,662	23,758	23,614	23,686	23,686	23,662	23,662	23,662	23,68	0,38
10	46,524	46,668	46,644	46,620	46,596	46,548	46,716	46,548	46,668	46,524	46,644	46,452	46,60	0,17
15	59,217	58,929	59,241	58,953	59,433	59,409	59,049	59,049	59,313	59,097	59,121	59,073	59,16	0,28
20	65,083	67,799	65,083	65,107	65,011	65,636	65,443	65,516	65,467	65,347	65,179	66,669	65,61	1,25
30	67,078	67,150	67,270	67,391	67,391	67,006	67,559	67,655	67,535	67,367	68,067	68,376	67,50	0,59
45	69,458	70,059	69,386	70,179	70,612	69,771	69,915	69,170	69,530	70,299	69,506	70,179	69,84	0,63
60	72,968	72,992	73,184	73,088	73,184	73,593	73,088	73,497	73,329	73,232	73,280	73,232	73,22	0,26

Tabla 14. Perfiles de disolución del medicamento multifuente “B” (pH: 4,5)

Medicamento multifuente “B” Lote: 1110268														
Tiempo de muestreo (min)													Resultados	
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	Promedio (%)	CV (%)
5	2,339	2,940	2,315	2,699	3,372	2,555	2,531	2,747	3,613	2,699	2,771	2,843	2,79	13,74
10	16,811	16,859	16,955	16,715	17,051	17,051	16,763	17,460	17,556	17,556	17,820	17,917	17,21	2,49
15	19,407	19,431	19,840	19,311	19,960	19,816	19,695	19,431	19,960	19,816	20,032	19,575	19,69	1,27
20	20,489	20,633	20,561	20,777	20,417	20,849	20,609	20,753	20,825	20,561	20,681	20,729	20,66	0,66
30	29,840	29,143	29,696	29,095	29,768	29,552	29,768	29,263	29,792	28,951	29,985	29,143	29,50	1,21
45	32,893	33,494	32,797	33,470	33,134	33,278	33,494	32,869	33,494	33,470	33,566	32,917	33,24	0,90
60	39,528	39,288	39,312	39,504	39,240	39,480	40,202	39,673	40,514	39,889	40,033	39,889	39,71	1,00

Tabla 15. Perfiles de disolución del medicamento multifuente “C” (pH: 4,5)

Medicamento multifuente “C” Lote: 10712768														
Tiempo de muestreo (min)													Resultados	
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	Promedio (%)	CV (%)
5	5,055	5,680	4,983	5,656	5,055	5,897	5,873	4,911	5,897	5,272	5,969	5,344	5,47	7,41
10	12,219	12,363	12,435	12,363	12,508	12,291	12,748	12,459	12,820	12,483	12,339	12,483	12,46	1,40
15	31,643	31,090	31,932	31,066	31,283	32,100	31,788	31,331	31,956	32,605	32,076	32,581	31,79	1,65
20	57,679	56,885	57,799	57,102	55,154	56,164	56,404	56,501	55,659	56,501	55,347	56,140	56,44	1,48
30	72,800	71,646	72,872	71,718	71,501	72,439	71,501	71,189	71,766	71,790	71,838	71,333	71,87	0,76
45	72,920	73,112	72,896	73,401	72,872	72,992	72,920	73,136	73,160	73,040	73,377	73,088	73,08	0,24
60	80,805	81,262	80,829	81,214	80,781	79,194	79,555	79,218	79,266	79,627	79,819	79,579	80,10	1,01

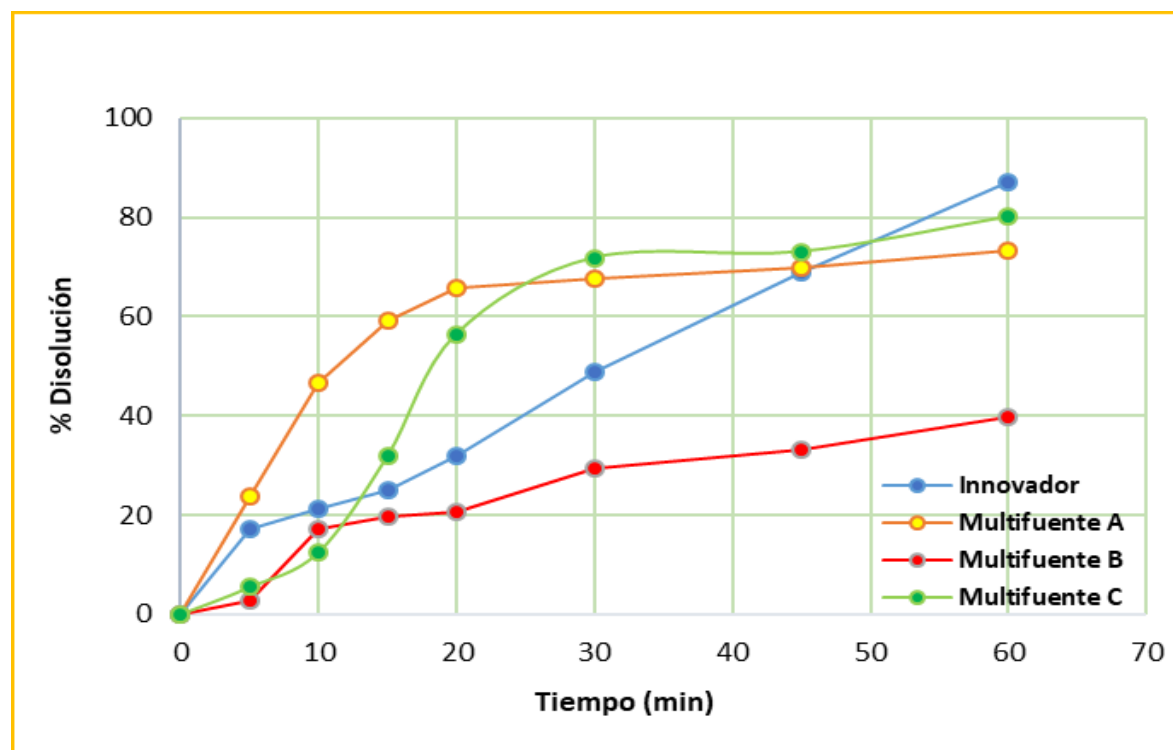


Figura 6. Curvas de los perfiles de disolución de los medicamentos “A”, “B”, “C” e innovador a pH 4,5

Se puede apreciar en la **figura 6**, que tanto el producto innovador como los medicamentos multifuente “A”, “B” y “C”, presentan una cinética de disolución lenta. Debido a ello se realiza el cálculo del factor de similitud.

Tabla 16. Perfiles de disolución del producto innovador (pH: 6,8)

Producto innovador Lote: 19RA06745														
Tiempo de muestreo (min)													Resultados	
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	Promedio (%)	CV (%)
5	13,519	13,131	13,616	12,501	12,816	13,034	13,398	13,107	13,446	13,180	13,010	12,743	13,13	2,55
10	23,872	23,310	24,188	24,200	21,780	22,243	22,077	22,147	22,635	22,147	22,776	22,409	22,82	3,78
15	51,981	52,043	51,816	50,859	51,538	52,224	51,451	51,812	51,312	50,868	51,067	51,593	51,55	0,88
20	68,646	68,515	68,018	67,996	68,610	68,940	68,546	67,724	68,551	67,520	68,158	67,672	68,24	0,67
30	82,727	82,473	82,601	82,312	82,594	83,122	82,287	82,546	82,631	82,679	82,136	82,784	82,57	0,31
45	94,944	95,221	94,963	95,204	95,659	96,046	95,106	96,434	94,945	95,721	94,953	96,602	95,48	0,63
60	105,954	105,920	106,119	107,841	106,435	105,542	106,724	105,886	106,416	106,934	105,964	107,777	106,46	0,69

Tabla 17. Perfiles de disolución del medicamento multifuente “A” (pH: 6,8)

Medicamento multifuente “A” Lote: FRT706B														
Tiempo de muestreo (min)													Resultados	
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	Promedio (%)	CV (%)
5	62,642	62,085	62,642	62,424	62,303	62,303	62,230	62,109	62,109	62,279	62,061	62,400	62,30	0,32
10	90,488	90,488	91,118	90,682	90,779	90,779	91,191	90,827	91,021	90,561	90,876	90,876	90,81	0,25
15	104,496	104,350	104,496	104,593	104,593	104,423	104,423	104,471	104,374	104,544	104,447	104,568	104,48	0,08
20	107,792	107,937	107,985	107,792	107,840	107,985	107,816	107,913	107,913	107,985	107,937	107,864	107,90	0,07
30	112,663	112,808	112,639	112,832	112,711	112,857	112,735	112,808	112,663	112,639	112,663	112,687	112,73	0,07
45	118,043	118,067	118,019	118,091	118,261	118,091	118,237	118,212	118,116	118,188	118,116	118,212	118,14	0,07
60	120,054	119,957	120,127	120,006	120,030	119,957	120,030	120,079	120,006	120,079	120,079	120,030	120,04	0,04

Tabla 18. Perfiles de disolución del medicamento multifuente “B” (pH:6,8)

Medicamento multifuente “B” Lote: 1110268														
Tiempo de muestreo (min)													Resultados	
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	Promedio (%)	CV (%)
5	3,728	3,631	3,728	3,704	3,558	3,728	3,607	3,777	3,704	3,728	3,680	3,777	3,70	1,80
10	51,907	51,713	51,834	51,616	51,737	51,907	51,737	51,858	51,761	51,882	51,761	51,713	51,79	0,18
15	72,821	73,039	72,797	72,942	72,773	72,942	72,845	73,039	72,942	72,991	72,797	72,894	72,90	0,13
20	80,843	80,915	80,600	81,061	80,625	81,037	80,673	80,964	80,988	80,891	80,867	80,818	80,86	0,19
30	89,397	89,325	89,179	89,131	89,131	89,107	88,961	89,422	89,107	89,373	89,082	89,301	89,21	0,17
45	94,584	94,341	94,656	94,608	94,220	94,729	94,656	94,584	94,681	94,681	94,584	94,535	94,57	0,16
60	96,813	96,765	96,619	96,789	96,765	96,934	96,765	96,522	96,522	96,692	96,595	96,716	96,71	0,13

Tabla 19. Perfiles de disolución del medicamento multifuente “C” (pH:6,8)

Medicamento multifuente “C” Lote: 10712768														
Tiempo de muestreo (min)													Resultados	
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	Promedio (%)	CV (%)
5	2,444	2,298	2,541	2,419	2,395	2,492	2,468	2,516	2,468	2,516	2,492	2,492	2,46	2,69
10	15,458	15,336	15,555	15,385	15,433	15,385	15,555	15,409	15,361	15,627	15,433	15,433	15,45	0,57
15	75,317	75,341	75,244	75,487	75,172	75,220	75,269	75,148	75,123	75,438	75,341	75,196	75,27	0,15
20	107,573	107,598	107,695	107,307	107,549	107,258	107,404	107,598	107,573	107,573	107,646	107,452	107,52	0,13
30	128,221	128,488	128,294	140,533	128,197	128,391	128,415	128,294	128,512	128,512	128,464	128,270	129,38	2,72
45	133,698	134,013	133,795	126,573	133,989	133,941	133,868	133,965	133,941	133,844	133,868	133,892	133,28	1,59
60	133,868	134,280	134,062	134,159	134,183	134,304	133,917	134,207	134,232	134,086	134,159	134,232	134,14	0,10

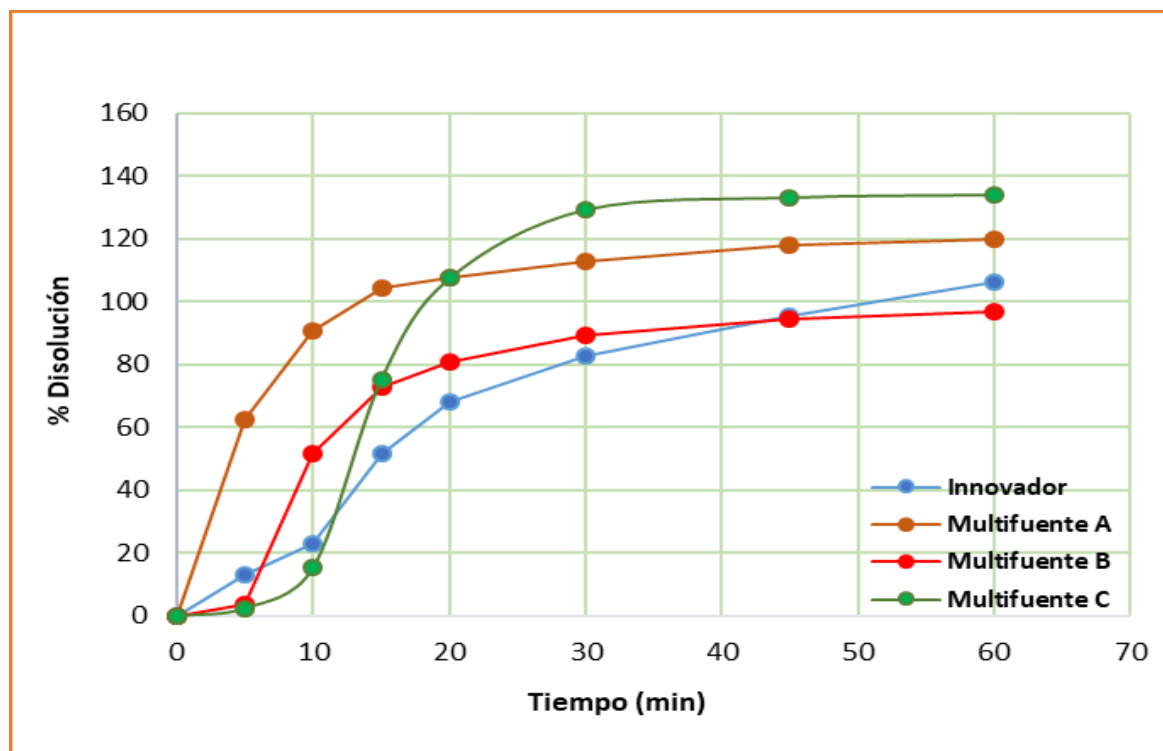


Figura 7. Curvas de los perfiles de disolución de los medicamentos “A”, “B”, “C” e innovador a pH 6,8

Se puede apreciar en la **figura 7**, que tanto el producto innovador como los medicamentos multifuente “A”, “B” y “C”, presentan una cinética de disolución lenta. Debido a ello se realiza el cálculo del factor de similitud.

Tabla 20. Valores obtenidos en los perfiles de disolución para el factor de similitud (f_2) de rifampicina 300 mg cápsulas.

Producto multifuente	Factor de similitud (f_2)			Conclusión
	pH: 1,2	pH: 4,5	pH: 6,8	
A	41,42	32,41	18,25	No cumple
B	37,64	30,32	40,43	No cumple
C	48,47	41,97	25,53	No cumple

V. DISCUSION

La presente investigación se orientó a evaluar la posibilidad de intercambiabilidad de tres medicamentos multifuente de rifampicina 300 mg cápsulas que se comercializan en el Perú con el producto innovador, por Sanofi-Aventis, mediante la comparación de perfiles de disolución a pH 1,2; 4,5 y 6,8.

En la primera etapa del estudio, se realizó el control de calidad de todos los medicamentos analizados, mediante ensayos de características físicas, peso promedio, identificación del IFA, valoración, disolución y uniformidad de contenido en las unidades de dosificación.

En la tabla 5, se detallan los resultados de los ensayos de identificación, valoración, disolución y uniformidad de contenido en las unidades de dosificación para cada uno de los medicamentos analizados, observándose que cumplen con las especificaciones de la USP 41. Este tipo de resultado también se pudo evidenciar en el trabajo de Ramos S y Rubio M²⁷. Adicionalmente, se puede observar que la diferencia entre los porcentajes obtenidos para los productos multifuente, con respecto al medicamento innovador, son menores a 5 %, cumpliendo de esta manera el criterio de aceptación del Anexo 7 del Reporte Técnico 992 de la OMS. Con los resultados anteriores se puede verificar que todas las muestras son aptas para la comparación mediante perfiles de disolución.

En la segunda etapa del estudio, se realizó la cuantificación de sustancias relacionadas, en todos los medicamentos analizados. En la tabla 6, se observan los resultados obtenidos en la cuantificación de sustancias relacionadas de rifampicina, por el método de cromatografía líquida, Appendix III D, según BP 2018. No presentan sustancias relacionadas para cada uno de los medicamentos analizados. Estos resultados coinciden con los obtenidos por Redelinghuys M²⁸, por ello, se tomó precaución en la preparación de las muestras analizadas, observándose el cumplimiento de los límites de las sustancias relacionadas de rifampicina BP 2018.

En la tercera etapa, se realizó la validación de la metodología analítica empleada en el desarrollo de los perfiles de disolución, con la finalidad de garantizar la confiabilidad de los resultados obtenidos. En la tabla 7, se puede observar los resultados obtenidos en la evaluación de los parámetros de validación del método

analítico de perfiles de disolución de rifampicina 300 mg cápsulas. Las muestras fueron analizadas al instante; demostrándose que el método cumple con los parámetros de linealidad, precisión, exactitud, especificidad e influencia de filtro. Con respecto a la evaluación del parámetro de estabilidad, cumplió la evaluación del estándar a las 24 horas, las muestras no presentaron estabilidad a las 24 horas. El presente estudio se realizó dentro de una hora de terminado el ensayo de disolución, lo cual no se vio afectado por este método.

Se realizó el análisis y comparación de los perfiles de disolución de los medicamentos multifuente e innovador a pH 1,2; 4,5 y 6,8, bajo las mismas condiciones.

En las tablas 8 a 19, se presenta el porcentaje de disolución obtenido para cada uno de los siete tiempos de muestreo, tanto del medicamento innovador como de los multifuente. Se puede apreciar que el medicamento innovador, en los tres medios, presenta una cinética de disolución lenta. Esto también se puede apreciar para todos los medicamentos multifuente en los tres medios. Debido a ello se realizó el cálculo de factor de similitud según las recomendaciones del Anexo 7 de la OMS.

Además, se puede observar, en el medicamento innovador, que el coeficiente de variación (CV), cumple con las recomendaciones del anexo 7 de la OMS, donde el coeficiente de variación en los primeros puntos de muestreo no debe ser superior a 20% (de los 5 a los 10 minutos) y en el resto de los puntos de muestreo no debe superar el 10%. En la tabla 20, se puede apreciar que los valores obtenidos del factor de similitud f_2 son menores a 50 para los medicamentos multifuente “A” “B” y “C”; debido a ello, no se puede concluir que existe equivalencia *in vitro*.

En un estudio realizado por Fuentes I, Rubio K, Hernández L, *et al*⁷, se observan diferencias entre lote y lote, de los diferentes proveedores en la forma del perfil de disolución. Para los lotes C-1, C-2 y B-1 presentan menor velocidad de disolución y por consiguiente una vida media de disolución más grande. Esto indica que este problema no se limita solo a nuestro país.

Es por ello que la autoridad reguladora de medicamentos en el Perú, no solo debe promover la calidad de medicamentos multifuente para asegurar la accesibilidad, si no también debe asegurar que los medicamentos multifuente demuestren eficacia igual que el innovador.

VI. CONCLUSIONES

1. Los tres medicamentos multifuente y el innovador cumplen, en el control de calidad, con las especificaciones de la USP 41 y el anexo 7 del reporte técnico 992 de la OMS.
2. Los tres medicamentos multifuente y el innovador cumplen los límites de sustancias relacionadas a rifampicina según la BP 2018.
3. Los tres medicamentos multifuente de rifampicina 300 mg cápsulas, no son equivalentes *in vitro*, con el producto innovador.
4. Los tres medicamentos multifuente de rifampicina 300 mg, no pueden ser intercambiables por el innovador.

VII. RECOMENDACIONES

- Efectuar estudios de bioequivalencia y equivalencia terapéutica *in vivo* en otros lotes de los productos de investigación y, especialmente, en productos farmacéuticos que intervengan en compras corporativas que efectúa el estado peruano.
- Evaluar la eficacia de los medicamentos del programa de TBC del MINSA incluyendo los que contengan rifampicina en su formulación a través de estudios de monitoreo terapéutico de fármacos (TDM) en pacientes que los consuman.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de Salud [En línea]. Boletín epidemiológico Lima Perú, 2018; 27 (11): 180-1. [acceso 19 febrero 2019]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/boletines/2018/11.pdf>
2. DIGEMID. Informe ETES-DAUM-DIGEMID/MINSA [acceso 12 abril 2018]. Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/ESEMOTS/11_Evaluacion/01_Informes_PNUME_2015/INFORME_R75_I150.pdf
3. Meza K, Monteverde L, Juárez J. Intercambiabilidad de Medicamentos Multifuente en el Perú: Necesidad de Establecer una Directiva Técnica. Ciencia e Investigación. 2013; 16 (2): 64-7.
4. Ministerio de Salud [En línea]. Boletín epidemiológico Lima Perú, 2019; 28 (10): 244-5. [acceso 23 abril 2019]. Disponible en: <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/boletines/2019/10.pdf>
5. Martin J, Andreas H, Rodney D, *et al.* Original Article A Dose-Ranging Trial to Optimize the Dose of Rifampin in the Treatment of Tuberculosis. [En línea]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2015. [acceso 23 de abril 2019]; 191 (9): 1058-65. Disponible en: <https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/rccm.201407-1264OC>
6. OMS. Cómo Desarrollar y Aplicar una Política Farmacéutica Nacional. [base de datos en Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. [actualizada en el 2004; acceso 23 de abril de 2019]. Disponible en: http://www.cicad.oas.org/fortalecimiento_institucional/planesNacionales/docs/Como%20desarrollar%20y%20aplicar%20una%20politica%20farmaceutica%20nacional.pdf
7. Fuentes I, Rubio K, Hernández L, *et al.* Estudios de perfiles de disolución, calorimetría diferencial de barrido y tamaño de partícula como elementos para determinar la calidad de materias primas. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. 2006 [acceso 23 abril 2019]. 37 (4): 43-56. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/579/57937407.pdf>
8. DIGEMID. Ley N° 29459 - Ley de los Productos Farmacéuticos Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios. Rev. Perú Med. Exp. Sal Públ. 2009; 26(4): 517-29

9. Organización Panamericana de la Salud. Guía para la implementación de estrategias de medicamentos genéricos en los países de América Latina y el Caribe como mecanismo para mejorar el acceso de los medicamentos. Washington, 2011. [acceso 26 de abril de 2019]. Disponible en:
<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19196es/s19196es.pdf>
10. Instituto de Salud Pública de Chile. GUÍA TÉCNICA G-BIOF 02: Bioexención de los Estudios de Biodisponibilidad/ Bioequivalencia para establecer Equivalencia Terapéutica de Formas Farmacéuticas Sólidas Orales. Chile, 2007. [acceso 26 de abril del 2017]. Disponible en:
<http://www.ispch.cl/sites/default/files/G-BIOF%2002.pdf>
11. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Waiver Bioequivalence of *in vivo* bioavailability and bioequivalence studies for release solid oral dosage Forms Based on a Biopharmaceuticals Classification System, 2015. [acceso 26 de abril del 2019]. Disponible en:
<https://www.fda.gov/ohrtms/dockets/98fr/990121gd.pdf>
12. Amidon GL, Lennernas H, Shah VP, Crison JR. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutical Drug Classification: The Correlation of *in vitro* Drug Product Dissolution and *in vivo* Bioavailability. *Pharm. Res.* 1995; 12 (3): 413-20.
13. James E, Bertil S, Lawrence X, *et al.* Summary Workshop Report: Bioequivalence, Biopharmaceuticals Classification System, and Beyond, 2008; 10 (2): 373-9
14. Barbosa L, Silva N, Barcellos S, *et al.* Biopharmaceuticals classification system: importance and inclusion in biowaiver guidance. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2015 [consultado 26 de abril 2019]; 51 (1): 144-54
Disponible en:
<http://www.scielo.br/pdf/bjps/v51n1/1984-8250-bjps-51-01-00143.pdf>
15. Lawrence X, Gordon L, Polli J, *et al.* Biopharmaceuticals Classification System: The Scientific Basis for Biowaiver Extensions. *Pharmaceutical Research*, 2002 [Consultado 26 de abril 2019]; 19 (7): 921-3. Disponible en:
https://deepblue.lib.umich.edu/bitstream/handle/2027.42/41492/11095_200_4_Article_375175.pdf?sequence=1&isAllowed=y

16. DIGEMID. Aprueban Reglamento que regula la intercambiabilidad de medicamentos. [acceso 17 de setiembre 2018]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Normatividad/2018/DS-024-2018.pdf>
17. Sosa M, Széliga M, Fernández A, Bregni C. Rifampicina y Biodisponibilidad en productos combinados. 2005, Ars Pharm; 46 (4): 353-64. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/0cd1/81d14311819041dfeffcea839c77f439d72.pdf>
18. Ficha Técnica. Rifaldin. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [acceso 26 abril 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/46028/FichaTecnica_46028.html.pdf
19. OMS. Who expert committee on specifications for pharmaceutical preparations. annex 7, multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. ginebra: who technical report series 937. 2006. [acceso 10 de enero 2019]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43443/WHO_TRS_937_eng.pdf;jsessionid=56732672559182A475349BD8A29A5C34?sequence=1
20. FDA. Guidance for Industry: Dissolution testing of solid oral dosage forms for immediate release. Center for Drug Evaluation and Research. Rockville: FDA. [acceso 10 de abril 2018]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/70936/download>
21. World Health Organization. Proposal to Waive *in vivo* bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines Immediate- release, Solid Oral Dosage Forms. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: fortieth report. WHO Technical Report Series, N° 937, Geneva, Annex 8, 2006. [acceso 26 abril 2019]. Disponible en: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/ProposaIWaiveVivoBioequivalenceRequirementsModelListEssentialMedicinesImmediateReleaseSolidOralDosageFormsTRS937Annex8.pdf?ua=1
22. FDA. Guidance for Industry: Exemption of bioavailability and bioequivalence studies in vivo oral dosage forms for immediate release based on a biopharmaceutical classification system. Center for Drug Evaluation and

- Research (CDER). Rockville: FDA. [acceso 10 de abril 2018]. Disponible en:
<https://www.fda.gov/media/70963/download>
23. DIGEMID. Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos. [Internet].
[acceso 18 de junio del 2018]. Disponible en:
<http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>
24. World Health Organization. Guidance on the selection of comparator pharmaceutical products for equivalence assessment of interchangeable multisource (generic) products. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: fortieth report. WHO Technical Report Series, N° 902, Geneva, Annex 11, 2002. [Acceso 18 de enero del 2018].
Disponible en:
<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19641en/s19641en.pdf>
25. British Pharmacopoeia Commission. British Pharmacopoeia 2018. First Published 2017. London: The Stationery Office; 2010
26. Pharmacopoeial Convention. United States Pharmacopeia. 41th ed. (2018). Maryland, 2018.
27. Ramos S, Rubio M. Control de calidad fisicoquímico de cápsulas de rifampicina 300 mg genéricas obtenidas del mercado nacional. [tesis pregrado]. Trujillo. Universidad Nacional de Trujillo, 2008 [acceso 10 de agosto 2019]. Disponible en:
<http://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/5831/Ramos%20Abanto%20Suan%20Karool.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
28. Redelinghuys M. Quality specifications for antituberculosis fixed dose combination products. [tesis doctoral]. Potchefstroom. on the Potchefstroom Campus of the Northwestern University of South Africa, 2006 [acceso 10 de Agosto 2019]. Disponible en:
<https://repository.nwu.ac.za/handle/10394/776>
29. Martínez L, Lara M, Torres M. Estabilidad de Tabletas de Rifampicina 300 mg. [En línea]. Centro de investigación y Desarrollo de Medicamento, Rev. Cubana Farm, 2001 [acceso 10 de agosto 2019]; 35 (1): 18-22. Disponible en:
<http://scielo.sld.cu/pdf/far/v35n1/far03101.pdf>

30. Sachan N, Bhattacharya A, Pushkar S, Mishra A. Biopharmaceutical classification system a strategic tool for oral drug delivery technology. *Asian Journal of Pharmaceutics*, 2009; 3 (2): 76-81. [Revista on-line]. [acceso 26 de abril 2019]. Disponible en: <http://www.asiapharmaceutics.info/index.php/ajp/article/viewFile/245/110>
31. Alva P, Ruidías D, Quiliche J, Sánchez Y. Bioequivalencia *in vitro* de tabletas de propanolol 40 mg multifuente e innovador. *Rev. Cien Fac Farm Bioq Uni Nac Tru-Pharmaciencia*, 2013; 1(2): 28-34. Disponible en: <http://revistas.unitru.edu.pe/index.php/farmabioq/article/view/447/416>
32. Coaquera D. Estudio biofarmacotécnico *in vitro* entre comprimidos orales de isoniazida MR y genérica 100 mg. *Rev Med Basad*, 2013; 7(2): 16-19. Disponible en: <http://www.unjbg.edu.pe/revistas/pdf/20140430-revistamV7-2.pdf>
33. Daza M. Biodisponibilidad y bioequivalencia *in vitro* en cápsulas de amoxicilina de 500 mg comercializados en Bolivia. *Rev. Cs. Farm. y Bioq*, 2013; 1(1): 93-104. Disponible en: http://www.revistasbolivianas.org.bo/pdf/rcfb/v1n1/v1n1_a11.pdf
34. DIGEMID. Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud. lima. [acceso 13 de abril 2018]. Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Normatividad/2018/RM_1361-2018.pdf
35. DIGEMID. Registro sanitario de productos farmacéuticos. [acceso 09 de marzo 2018]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=936>
36. Fernández C. Determinación de la intercambiabilidad terapéutica de cápsulas de doxiciclina de los principales medicamentos genéricos importados a Guatemala, comparados con el medicamento innovador mediante perfiles de disolución. [tesis de pregrado]. Guatemala. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. 2010. [acceso 10 de abril 2018]. Disponible en: http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_3020.pdf
37. Franco L, Matiz G, Pájaro I. Estudio biofarmacéutico comparativo de marcas comerciales de tabletas de ciprofloxacino disponibles en mercado colombiano. *Rev. Salud Pública*, 2012. [acceso 16 de marzo 2018]; 14 (4): 695-709. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rsap/v14n4/v14n4a13.pdf>

38. Guerrero F. Determinación de la intercambiabilidad terapéutica de cápsulas de fluconazol comercializadas en el país en relación a su innovador Diflucan. [Tesis de pregrado]. Ecuador. Universidad Central del Ecuador. Facultad de Ciencias Químicas. 2013. [acceso 16 de marzo 2018]. Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/1881/1/T-UCE-0008-26.pdf>
39. Herrera O, Grande M. Equivalencia terapéutica de tabletas de diazepam dispensadas en la ciudad de Ica, Perú. [tesis pregrado]. 2012, [acceso 20 de marzo 2018]; 23(3): 154-9. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rmh/v23n3/v23n3ao2.pdf>
40. INS. Prioridades de Investigación del Instituto Nacional de Salud 2018-2021. [acceso 16 de abril 2018]. Disponible en: <http://www.ins.gob.pe/insvirtual/images/normatividad/resoluciones/RJ%20N%C2%BA%20355-2017.PDF>
41. Gonzales S, Casamayor B, *et al.* Equivalencia terapéutica: importancia de la práctica clínica. [En línea]. Rev. Servicio de salud de Castilla - La Mancha. (SESCAM), 2012 [acceso 16 de abril 2018]; 13(4): 1-7. Disponible en: https://sanidad.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/equivalencia_terapeutica.pdf
42. Di Maio R. Entendiendo los estudios de bioequivalencia. [En línea]. Farmacología clínica, 2012 [acceso 16 de marzo 2018]; 7(2): 6-14. Disponible en: http://www.um.edu.uy/docs/entendiendo_los_estudios.pdf
43. OMS. La OMS actualiza la lista de medicamentos esenciales con nuevas recomendaciones sobre el uso de antibióticos. 2017, [acceso 16 de marzo 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/essential-medicines-list/es/>
44. Pérez, M. Estudio de bioequivalencia in vitro de dos formas farmacéuticas perorales multifuente de liberación inmediata con metformina como principio activo. [tesis]. Bogotá. Universidad Nacional de Colombia. Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia. 2013. Disponible en: <http://bdigital.unal.edu.co/11201/1/tesismaestriamilenaperez.pdf>
45. Ramos S, Rubio M. Comparación de los perfiles de disolución de cápsulas de rifampicina genérica y rimactán. [tesis pregrado], 2008. Disponible en: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/2928>

46. Villalva O, Grande M, Ortiz J, Yantas D, Fiestas V. Estudio de Bioequivalencia del ibuprofeno 400 mg tabletas. Rev. Perú Med. Exp. Salud Publica, 2007; 24 (4): 356-62. [acceso 16 de marzo 2018]. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v24n4/a06v24n4>
47. Zavaleta A, Salas M, Zavaleta C. Bioequivalencia de medicamentos *in vitro* e *in vivo* (Bioexención). Rev. Diagnóstico, 2016; 55 (1): 2-8. Disponible en: <http://repebis.upch.edu.pe/articulos/diag/v55n1/a4.pdf>

IX. ANEXOS

9.1. Glosario de términos

- (1) **Estudios de equivalencia terapéutica para demostrar la intercambialidad:**
“son los estudios que permiten determinar la equivalencia terapéutica entre el medicamento multifuente y el de referencia, empleando metodología in vivo o in vitro”¹⁶.
- (2) **Intercambiabilidad:** *“cualidad de ser medicamento intercambiable. La intercambiabilidad incluye equivalencia de la forma farmacéutica, así como la equivalencia de indicaciones e instrucciones para su uso”¹⁶.*
- (3) **Medicamento intercambiable:** *“es aquél que es terapéuticamente equivalente al producto de referencia y que puede ser intercambiado con éste en la práctica clínica”¹⁶.*
- (4) **Perfil de disolución:** *“curva que caracteriza la cinética de disolución cuando se representa gráficamente la cantidad o porcentaje del medicamento disuelto en función del tiempo”¹⁶.*
- (5) **Producto de referencia o comparador:** *“medicamento con el cual el medicamento multifuente pretende ser intercambiable”¹⁶.*
- (6) **Producto innovador:** *“generalmente es aquél que es autorizado por primera vez en el mundo sobre la base de documentación de calidad, seguridad y eficacia”¹⁶.*

9.2. Certificado de estándar

LABEL TEXT

For use with specified USP compendial tests.
Not for use as a drug. See SDS prior to use at
www.usp.org/sds.



Lot: R039N0



USP REFERENCE STANDARD

RIFAMPIN 300 mg

Warning! Harmful if swallowed. Suspected of causing genetic defects.

Do not dry. For quantitative chromatographic applications, use a value of 0.982 mg of rifampin per mg of material on the as is basis. For quantitative spectrophotometric applications, use a value of 0.996 mg of rifampin per mg of material on the as is basis. Keep container tightly closed. Avoid exposure to oxygen. Protect from light. Protect from moisture. Store in a refrigerator.

USP, 12601 Twinbrook Pkwy, Rockville, MD, +1-301-881-0666
Cat. No. 1604009 Material mfd. in Italy

Obtain special instructions before use. Do not handle until all safety precautions have been read and understood. Wash thoroughly after handling. Wear protective gloves/protective clothing/eye protection/face protection. If swallowed: Call a poison center/doctor if you feel unwell. Rinse mouth. If exposed or concerned: Get medical advice/attention. Store locked up. Dispose of contents/container in accordance with local/regional/national/international regulations.

Jeri L. Joth

Quality

Calculation Value

If a value is not provided on the label or accompanying documentation and the Reference Standard has a quantitative USP compendial application, a value of 100.0% is used. The purity value is not applicable for qualitative uses. Please refer to the specific Reference Standard label for further information.

Expiration

Current lots are identified in the current USP Catalog. In some cases, the previous lot may still be considered valid for use. If so, it is identified in the column marked "Previous Lot/Valid Use Date."

It is the responsibility of each user to determine that this lot is current or valid when used. For the most up-to-date information, please refer to the USP Store at www.usp.org.

Instructions for Use

Follow the instructions on the label of the USP Reference Standard and in the appropriate USP documentary standard(s).

Non-Monograph Use

The suitability of this Reference Standard for use in non-compendial applications is solely the responsibility of the user.

LEGAL NOTICE

USP WARRANTS GOOD TITLE TO USP REFERENCE STANDARDS ON DISPATCH FROM USP. THE FOREGOING WARRANTY IS IN LIEU OF ANY OTHER WARRANTIES, EXPRESS OR IMPLIED, INCLUDING WITHOUT LIMITATION ANY WARRANTY OF MERCHANTABILITY OR FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE, OR ANY WARRANTY THAT THE PRODUCTS, INCLUDING THIS CERTIFICATE, ARE OF MERCHANTABILITY QUALITY. USP'S LIABILITY ARISING OUT OF OR RELATING TO THE SUPPLY OF USP REFERENCE STANDARDS AND THIS CERTIFICATE SHALL IN NO EVENT INCLUDE LOSS OF PROFITS, COST OF PROCURING SUBSTITUTE GOODS OR SERVICES, OR ANY INCIDENTAL, INDIRECT, OR CONSEQUENTIAL DAMAGES OF ANY KIND, EVEN IF USP IS AWARE OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. WITHOUT LIMITING THE GENERALITY OF THE FOREGOING, USP DOES NOT WARRANT THAT THE USE OR RESALE OF USP REFERENCE STANDARDS, INCLUDING THEIR USE TO PERFORM TESTS AND ASSAYS PUBLISHED BY USP, WILL NOT INFRINGE UNITED STATES OR ANY OTHER PATENTS.

USP Reference Standards are not intended for use as drugs, dietary supplements, or as medical devices.

This certificate may not be reproduced without the express written permission of USP.



LABEL TEXT

For use with specified USP compendial tests.
Not for use as a drug. See SDS prior to use
at www.usp.org/sds.



REFERENCE STANDARD

RIFAMPIN QUINONE 25 mg

(1,4-dideoxy-1,4-dihydro-3-[[[4-methyl-1-piperazinyl]imino]methyl]-1,4-dioxo-rifa
mycin)

Labeled for qualitative use. Keep container tightly closed. Protect from light.
Store in a refrigerator. Material is hygroscopic.

See certificate for any additional information.

USP, 12601 Twinbrook Pkwy, Rockville, MD, +1-301-881-0666
Cat. No. 1604202 Material mfd. in Italy

LOT R109W0



Juri L. Ioth

Quality Assurance

British Pharmacopoeia Commission Secretariat

MHRA, 10 South Colonnade, Canary Wharf
London E14 4PU
United Kingdom

British Pharmacopoeia Commission Laboratory

Queen's Road Teddington, TW11 0LY United
Kingdom

www.pharmacopoeia.com



**British
Pharmacopoeia**

**BRITISH PHARMACOPOEIA CHEMICAL REFERENCE SUBSTANCE
INFORMATION LEAFLET**

**RIFAMPICIN N-OXIDE
CATALOGUE NUMBER 400
CURRENT BATCH: 4025**

Declared Content

None given.

Use

This British Pharmacopoeia Chemical Reference Substance (BPCRS) is to be used as directed in the monograph(s) of the British Pharmacopoeia and is not intended for any other purpose.

Reference Chromatogram(s)

None given.

Additional Information

The following correction is required to prepare solution 4 in the test under Related Substances for the Rifampicin Capsules monograph (0.0003% w/v of Rifampicin N-Oxide BPCRS):

Prepare solution 4 with a concentration of 0.00033% w/v of Rifampicin N-Oxide BPCRS.

The following correction is required to prepare solution 4 in the test under Related Substances for the Rifampicin Oral Suspension monograph (0.0002% w/v of Rifampicin N-Oxide BPCRS):

Prepare solution 4 with a concentration of 0.00022% w/v of Rifampicin N-Oxide BPCRS.

These corrections take into account the purity (90.2 %) of the current batch of this BPCRS.

For additional information on BPCRS please visit the British Pharmacopoeia website.

<https://www.pharmacopoeia.com>



British Pharmacopoeia Commission Secretariat

MHRA, 10 South Colonnade, Canary Wharf
London E14 4PU
United Kingdom

British Pharmacopoeia Commission Laboratory

Queen's Road
Teddington, TW11 0LY
United Kingdom

www.pharmacopoeia.com



**British
Pharmacopoeia**

**BRITISH PHARMACOPOEIA CHEMICAL REFERENCE SUBSTANCE
INFORMATION LEAFLET**

3-FORMYLRIFAMYCIN SV

CATALOGUE NUMBER 627

CURRENT BATCH: 3511

Declared Content

No declared content figure is given as the standard is not used for assay purposes.

Use

This British Pharmacopoeia Chemical Reference Substance (BPCRS) is to be used as directed in the monograph(s) of the British Pharmacopoeia and is not intended for any other purpose.

Reference Chromatogram(s)

None given.

Additional Information

The following correction is required to prepare solution 5 in the test under Related Substances for the Rifampicin Capsules monograph (0.00010% w/v of 3-formylrifamycin SV BPCRS):

Prepare solution 5 with a concentration of 0.00011% w/v of 3-formylrifamycin SV BPCRS

The following correction is required to prepare solution 5 in the test under Related Substances for the Rifampicin Oral Suspension monograph (0.0010% w/v of 3-formylrifamycin SV BPCRS):

Prepare solution 5 with a concentration of 0.0011% w/v of 3-formylrifamycin SV BPCRS

These corrections take into account the purity (87.1 %) of the current batch of this BPCRS.

For additional information on BPCRS please visit the British Pharmacopoeia website.

<https://www.pharmacopoeia.com>



9.3. Resoluciones para aprobación de hojas de cálculo

COPIA SOLO VÁLIDA EN SU VERSIÓN ORIGINAL

SECTOR SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD



N° 0018-2015-CNCC/INS

RESOLUCIÓN DIRECTORAL

Chomilios, 04 Marzo del 2015

Visto, el Informe N° 042-2015-GC-DG-CNCC-INS de fecha 04 de Marzo del 2015 de Garantía de la Calidad del Centro Nacional de Control de Calidad del Instituto Nacional de Salud;

CONSIDERANDO:

Que, es política de la Alta Dirección del Instituto Nacional de Salud el establecimiento de un Sistema de Gestión de la Calidad como un mecanismo para asegurar el mejoramiento continuo en la producción de bienes y servicios requeridos por nuestros usuarios o clientes;

Que, la Gestión de la Calidad debe estar estructurada y adaptada de acuerdo con las actividades y reales necesidades, garantizando que se vincule la política de calidad y su implementación en el desarrollo de los procesos del Centro Nacional de Control de Calidad;

Que, en el marco de la política señalada en el primer considerando, el Centro Nacional de Control de Calidad, viene implementando programas de Gestión de la Calidad orientados a la acreditación de los procesos, formulando un programa de diseño, elaboración e implementación de procedimientos e instrumentos normativos, para los procesos del referido Centro;

Que, es necesario aprobar el FORMULARIO en concordancia con los requisitos establecidos en la NTP-ISO/IEC 17025:2005, requisitos generales para la competencia de laboratorios de ensayo y calibración;

Que, en ese marco se han elaborado y revisado los documentos del Sistema de Gestión de la Calidad en materia de manejo de equipos, cuyo objetivo es establecer el procedimiento para el adecuado manejo y uso de los equipos;

De conformidad con la Directiva 005-INS/OGAT-V.01 Directiva del Sistema de Gestión de la Calidad del Instituto Nacional de Salud, aprobada mediante Resolución Jefatural N° 007-2011-J-OPD/INS del 14 de enero del 2011;

De conformidad con la Directiva N° 001-INS/OGAT-V.04 "DIRECTIVA PARA LA PLANIFICACIÓN, ELABORACIÓN, REVISIÓN, APROBACIÓN, DIFUSIÓN Y ACTUALIZACIÓN DE LOS DOCUMENTOS NORMATIVOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD";

COPIA SOLO VÁLIDA EN SU VERSIÓN ORIGINAL

SE RESUELVE:

Artículo 1°.- APROBAR, el FORMULARIO que a continuación se detalla, de ámbito de aplicación en el Centro Nacional de Control de Calidad, los insumos que forman parte de la presente Resolución.

CÓDIGO DE IDENTIFICACIÓN	NOMBRE DEL DOCUMENTO	EDICIÓN
FOR-CNCC-369	REPORTE DE VALIDACION DE ESTUDIO DE EQUIVALENCIA TERAPEUTICA IN VITRO	PRIMERA

Artículo 2°.- Encargar, a la coordinación de Garantía de la Calidad del Centro Nacional de Control de Calidad, la distribución y el control del registro de distribución del documento aprobado mediante la presente Resolución a las unidades funcionales correspondientes.

Regístrese y comuníquese.



COPIA SOLO VÁLIDA EN SU VERSIÓN ORIGINAL

SECTOR SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD



N° 037-2015-CNCC/INS

RESOLUCIÓN DIRECTORAL

Chorrillos, 01 de Setiembre del 2015

Visto, el Informe N° 080-2015-GC-DG-CNCC-INS de fecha 01 de Setiembre del 2015 de Garantía de la Calidad del Centro Nacional de Control de Calidad del Instituto Nacional de Salud;

CONSIDERANDO:

Que, es política de la Alta Dirección del Instituto Nacional de Salud el establecimiento de un Sistema de Gestión de la Calidad como un mecanismo para asegurar el mejoramiento continuo en la producción de bienes y servicios requeridos por nuestros usuarios o clientes;

Que, la Gestión de la Calidad debe estar estructurada y adaptada de acuerdo con las actividades y roles necesarios, garantizando que se vincule la política de calidad y su implementación en el desarrollo de los procesos del Centro Nacional de Control de Calidad;

Que, en el marco de la política señalada en el primer considerando, el Centro Nacional de Control de Calidad, viene implementando programas de Gestión de la Calidad orientados a la acreditación de los procesos, formulando un programa de diseño, elaboración e implementación de procedimientos e instrumentos normativos, para los procesos del referido Centro;

Que, es necesario evaluar el FORMULARIO en concordancia con los requisitos establecidos en la NTP-ISO/IEC 17025:2005 requisitos generales para la competencia de laboratorios de ensayo y calibración;

Que, en ese marco se han elaborado y revisado los documentos del Sistema de Gestión de la Calidad en materia de manejo de equipos, cuyo objetivo es establecer el procedimiento para el adecuado manejo y uso de los equipos;

De conformidad con la Directiva 005-INS/OGAT-V.01 Directiva de Sistema de Gestión de la Calidad del Instituto Nacional de Salud, aprobada mediante Resolución Jefatural N° 037-2011-J-OPC/INS del 14 de enero del 2011;

De conformidad con la Directiva N° 001-INS/OGAT-V.04 DIRECTIVA PARA LA PLANIFICACIÓN, ELABORACIÓN, REVISIÓN, APROBACIÓN, DIFUSIÓN Y ACTUALIZACIÓN DE LOS DOCUMENTOS NORMATIVOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD;

SE RESUELVE:

Artículo 1°.- APROBAR, al FORMULARIO que a continuación se detallan, de ámbito de aplicación en el Centro Nacional de Control de Calidad, los mismos que forman parte de la presente Resolución.

Artículo 2°.- Derogar la Resolución Directoral N° 036-2015-CNCC/INS del Sistema de Gestión de la Calidad, Cuarta Edición.

CÓDIGO DE IDENTIFICACIÓN	NOMBRE DEL DOCUMENTO	EDICIÓN
FOR-CNCC-155	REPORTE DEL ESTUDIO DE EQUIVALENCIA IN VITRO	QUINTA

Artículo 3°.- Encargar, a la coordinación de Garantía de la Calidad del Centro Nacional de Control de Calidad, la distribución y el control del registro de distribución del documento aprobado mediante la presente Resolución a los unidades funcionales correspondientes.

Regístrese y comuníquese.

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD
CENTRO NACIONAL DE CONTROL DE CALIDAD
OFICINA GENERAL DE ADMINISTRACIÓN
C.C.P.O. 00201
DIRECTOR GENERAL

COPIA SOLO VÁLIDA EN SU VERSIÓN ORIGINAL

9.4. Verificación del equipo disolutor

CALIFICACIÓN OPERACIONAL

Operational Qualification (OQ)

Section 2

Operation Qualification Certification


Operation Qualification of this Vision Dissolution Tester (SN: 1218-1822) has been performed according to the guidelines established by the manufacturer and set down in this section describing instrument Operation Qualification.

Comments: N/A

Performed by: FRITZ JARA  Date: 2019-10-15

Operation Qualification has been performed, reviewed, and approved according to the guidelines established by the manufacturer and set down in this section describing Operation Qualification. All results having met the specified operation parameters hereby certifies the above Vision Dissolution Tester as having been properly qualified for operation.

Comments: _____

Approved by:  Date: 2019-11-07

Dalia G. Oyola Salgado
QUÍMICO FARMACÉUTICA

Next Calibration Due: ENERO 2020

VERIFICACIÓN PERFORMANCE



LABORATORIO DE FISICOQUIMICA

Equipo	EQUIPO DE DISOLUCION LEL2-61
Marca/Modelo	HANSON VISION ELITE 8
N/S	1218 -1822
Fecha de Verificación de Performance (PVP)	2019-10-17.

Prednisona - Aparato 1 (Canasta)

Lote tabletas de Prednisona	R072M1
Concentración tabletas de Prednisona	10 mg
Lote estándar de Prednisona USP	R083A0
Pureza de estándar (mg/mg)	0.996

Muestra	Vaso	Eje de Canasta	Canasta	% Disolución
1	429461	HRC-V166452	HRC-V191384	79
2	429462	HRC-V166453	HRC-V191385	80
3	429463	HRC-V166454	HRC-V191386	78
4	429464	HRC-V166455	HRC-V191387	79
5	429465	HRC-V166456	HRC-V191388	75
6	429466	HRC-V166457	HRC-V191389	69
Promedio GM				77
Promedio % CV				5.6

Criterio de Aprobación 1 Stage of Two Stage
Aparato 1 (Canasta)
GM: 63 – 82
%CV: 8.5

GM: Media Geométrica
CV: Coeficiente de Variación

Clus

9.5. Validación del método de perfiles de disolución.

9.5.1. Medio de disolución: pH: 1,2

Linealidad del estándar

Datos del estándar

Nombre	Rifampin
Estándar	Primario (USP)
Lote	R039N0
Potencia	99.6% t/c
Fecha de expiración	Vigente

Estándar (%)	X Concentración (mg/mL)	Y Promedio de Absorbancia	X*Y	X²	Y²	F: Y/X Factor de respuesta
St 10	0,0664	0,0753	0,0050	0,0044	0,0057	1,1338
St 20	0,1328	0,1526	0,0203	0,0176	0,0233	1,1491
St 40	0,2657	0,3019	0,0802	0,0706	0,0911	1,1363
St 60	0,3985	0,4528	0,1804	0,1588	0,2050	1,1360
St 80	0,5313	0,6012	0,3194	0,2823	0,3614	1,1320
St 100	0,6641	0,7525	0,4997	0,4410	0,5663	1,1330
St 120	0,7970	0,9065	0,7225	0,6352	0,8217	1,1370
Suma	2,8558	3,2428	1,8275	1,6099	2,0745	7,9572

Regresión lineal		
Pendiente de la recta	b	1,1343
Intercepto de la recta	a	0,0005
Ecuación de la recta	Y= 1,1343 X + 0,0005	
Coeficiente de determinación		
Criterio de aceptación	$r^2 > 0,999$	
Resultado (r^2)	1,0000	
Coeficiente de variación de los factores de respuesta		
Criterio de aceptación	CV < 2%	
Promedio de F	1,4960	
s de F	0,0230	
Resultado (CV %)	1,5260	
Test de hipótesis para el intercepto de la recta (a)		
Hipótesis estadísticas		
	“a” es estadísticamente igual a cero.	
	“a” es estadísticamente diferente de cero.	
Criterio de aceptación	Si para una probabilidad del 95% (p=0,05) y (n-2) grados de libertad, se acepta la Hipótesis nula (), entonces "a" es estadísticamente igual a cero.	
t experimental	-2,1841	
t tabla o T de student	2,31	
Conclusión	Se acepta la hipótesis nula concluyendo que "a" es estadísticamente igual a cero.	

Especificidad

Datos de la muestra			
Absorbancia estándar 100 %	0,7569	Volumen V (mL)	900
		Dosis D (mg)	300
Peso cápsula vacía referencia (mg)	75,31	Concentración C (mg/mL)	0,0837
Peso cápsula vacía multifuentes A (mg)	97,90	Concentración C (mg/mL)	0,1088
Peso cápsula vacía multifuentes B (mg)	93,45	Concentración C (mg/mL)	0,1038
Peso cápsula vacía multifuentes C (mg)	96,27	Concentración C (mg/mL)	0,1070

	Absorbancia	Promedio	Porcentaje de interferencia
MP referencia	0,0035	0,0037	0,12
	0,0037		
	0,0038		
Multifuentes A	0,0120	0,0120	0,52
	0,0120		
	0,0120		
Multifuentes B	0,0188	0,0189	0,78
	0,0189		
	0,0190		
Multifuentes C	0,0159	0,0159	0,68
	0,0159		
	0,0160		
		Promedio	0,53

Exactitud

Concentración (%)	Absorbancia	Concentración teórica (mg/mL)	Concentración obtenida (mg/mL)	Porcentaje de recuperación
20	0,1542	0,13283	0,1355	102,00
	0,1546	0,13283	0,1358	102,27
	0,1547	0,13283	0,1359	102,33
60	0,4568	0,39848	0,4022	100,95
	0,4577	0,39848	0,4030	101,15
	0,4577	0,39848	0,4013	100,70
120	0,9063	0,79696	0,7985	100,20
	0,9063	0,79696	0,7985	100,20
	0,9063	0,79696	0,7985	100,20
Promedio				101,11
%DER				0,8891
%CV				0,8794

Precisión

Concentración (100 %)	Absorbancia 1	Absorbancia 2	Absorbancia 3	Promedio
St1	0,7547	0,7547	0,7547	0,7547
St2	0,7548	0,7548	0,7548	0,7548
St3	0,7549	0,7549	0,7549	0,7549
St4	0,7546	0,7546	0,7546	0,7546
St5	0,7540	0,7540	0,7540	0,7540
St6	0,7540	0,7540	0,7540	0,7540
Promedio				0,7545
%DER				0,0004
%CV				0,0500

Influencia del filtro

Medio de disolución	Solución estándar	Absorbancia	Promedio
pH 1,2	Solución sin filtrar	0,7673	0,7675
		0,7673	
		0,7679	
	Solución filtrada PVDF 0,45 µm	0,7550	0,7523
		0,7516	
		0,7502	
	Solución filtrada PVDF 0,20 µm	0,6252	0,6252
		0,6252	
		0,6252	
	Solución filtrada nylon 0,45 µm	0,6793	0,6786
		0,6786	
		0,6780	
	Solución filtrada nylon 0,20 µm	0,6220	0,6223
		0,6222	
		0,6226	
	Porcentaje de recuperación relativa		
	PVDF 0,45 µm		98,02
	PVDF 0,20 µm		81,46
	nylon 0,45 µm		88,42
	nylon 0,20 µm		81,08

Estabilidad

	Absorbancias		Porcentaje de recuperación
	Recién preparado	24 horas	
Estándar	0,7519	0,7310	97,22
	0,7514	0,7311	97,30
	0,7513	0,7317	97,39
Promedio			97,30
MP1	0,3746	0,3096	82,66
	0,3722	0,3101	83,32
MP2	0,3725	0,3101	83,26
	0,3653	0,3106	85,03
MP3	0,3709	0,3116	84,02
	0,3649	0,3110	85,24
MP4	0,3722	0,3096	83,19
	0,3708	0,3102	83,66
MP5	0,3673	0,3094	84,24
	0,3699	0,3096	83,71
MP6	0,3671	0,3120	85,00
	0,3716	0,3157	84,96
Promedio			84,02

9.5.2. Medio de disolución: pH: 4,5

Linealidad del estándar

Datos del estándar

Nombre	Rifampin
Estándar	Primario (USP)
Lote	R039N0
Potencia	99.6% t/c
Fecha de expiración	Vigente

Estándar (%)	X Concentración (mg/mL)	Y Promedio de Absorbancia	X*Y	X²	Y²	F: Y/X Factor de respuesta
St 10	0,0662	0,0839	0,0055	0,0044	0,0070	1,2676
St 20	0,1324	0,1627	0,0215	0,0175	0,0265	1,2289
St 40	0,2649	0,3315	0,0878	0,0702	0,1099	1,2517
St 60	0,3973	0,4964	0,1972	0,1578	0,2464	1,2493
St 80	0,5297	0,6617	0,3505	0,2806	0,4378	1,2490
St 100	0,6621	0,8224	0,5445	0,4384	0,6763	1,2420
St 120	0,7946	0,9936	0,7895	0,6314	0,9872	1,2500
Suma	2,8472	3,5522	1,9965	1,6003	2,4911	8,7385

Regresión lineal		
Pendiente de la recta	b	1,2502
Intercepto de la recta	a	-0,0018
Ecuación de la recta	Y= 1,2502 X - 0,0018	
Coeficiente de determinación		
Criterio de aceptación	$r^2 > 0,999$	
Resultado (r^2)	1,0000	
Coeficiente de variación de los factores de respuesta		
Criterio de aceptación	CV < 2%	
Promedio de F	1,2480	
s de F	0,0130	
Resultado (CV %)	1,0190	
Test de hipótesis para el intercepto de la recta (a)		
Hipótesis estadísticas		
	“a” es estadísticamente igual a cero.	
	“a” es estadísticamente diferente de cero.	
Criterio de aceptación	Si para una probabilidad del 95% (p=0,05) y (n-2) grados de libertad, se acepta la Hipótesis nula (), entonces "a" es estadísticamente igual a cero.	
t experimental	-0,2453	
t tabla o T de student	2,31	
Conclusión	Se acepta la hipótesis nula concluyendo que "a" es estadísticamente igual a cero.	

Especificidad

Datos de la muestra			
Absorbancia estándar 100 %	0,8232	Volumen V (mL)	900
		Dosis D (mg)	300
Peso cápsula vacía referencia (mg)	78,06	Concentración C (mg/mL)	0,0867
Peso cápsula vacía multifuentes A (mg)	95,14	Concentración C (mg/mL)	0,1057
Peso cápsula vacía multifuentes B (mg)	98,67	Concentración C (mg/mL)	0,1096
Peso cápsula vacía multifuentes C (mg)	95,54	Concentración C (mg/mL)	0,1062

	Absorbancia	Promedio	Porcentaje de interferencia
MP referencia	0,0391	0,0391	1,24
	0,0391		
	0,0392		
Multifuentes A	0,0115	0,0116	0,45
	0,0116		
	0,0116		
Multifuentes B	0,0085	0,0085	0,34
	0,0085		
	0,0085		
Multifuentes C	0,0141	0,0139	0,54
	0,0138		
	0,0138		
		Promedio	0,64

Exactitud

Concentración (%)	Absorbancia	Concentración teórica (mg/mL)	Concentración obtenida (mg/mL)	Porcentaje de recuperación
20	0,1652	0,13243	0,1336	100,88
	0,1624	0,13243	0,1314	99,19
	0,1611	0,13243	0,1303	98,41
60	0,4967	0,39728	0,3987	100,37
	0,4975	0,39728	0,3994	100,53
	0,4986	0,39728	0,4003	100,75
120	0,9976	0,79457	0,7994	100,61
	0,9889	0,79457	0,7924	99,73
	0,9976	0,79457	0,7994	100,61
Promedio				100,12
%DER				0,8392
%CV				0,8382

Precisión

Concentración (100 %)	Absorbancia 1	Absorbancia 2	Absorbancia 3	Promedio
St1	0,8241	0,8241	0,8241	0,8241
St2	0,8245	0,8245	0,8245	0,8245
St3	0,8247	0,8247	0,8247	0,8247
St4	0,8254	0,8254	0,8254	0,8254
St5	0,8258	0,8258	0,8258	0,8258
St6	0,8260	0,8260	0,8260	0,8260
Promedio				0,8251
%DER				0,0008
%CV				0,09

Influencia del filtro

Medio de disolución	Solución estándar	Absorbancia	Promedio
pH 4,5	Solución sin filtrar	0,8223	0,8223
		0,8226	
		0,8221	
	Solución filtrada PVDF 0,45 μm	0,8202	0,8206
		0,8205	
		0,8210	
	Solución filtrada PVDF 0,20 μm	0,7701	0,7707
		0,7709	
		0,7711	
	Solución filtrada nylon 0,45 μm	0,7774	0,7777
		0,7778	
		0,7778	
	Solución filtrada nylon 0,20 μm	0,7177	0,7182
		0,7185	
		0,7185	
	Porcentaje de recuperación relativa		
	PVDF 0,45 μm		99,79
	PVDF 0,20 μm		93,72
	nylon 0,45 μm		94,57
	nylon 0,20 μm		87,34

Estabilidad

	Absorbancias		Porcentaje de recuperación
	Recién preparado	24 horas	
Estándar	0,8218	0,8160	99,29
	0,8219	0,8169	99,39
	0,8222	0,8170	99,37
Promedio			99,35
MP1	0,3453	0,2963	85,81
	0,3447	0,2948	85,52
MP2	0,3443	0,2977	86,46
	0,3454	0,2953	85,49
MP3	0,3465	0,2982	86,06
	0,3473	0,2978	85,75
MP4	0,3478	0,2952	84,87
	0,3492	0,2956	84,65
MP5	0,3513	0,2979	84,80
	0,3517	0,2987	84,93
MP6	0,3517	0,2959	84,13
	0,3523	0,2956	83,90
Promedio			85,20

9.5.3. Medio de disolución: pH: 6,8

Linealidad del estándar

Datos del estándar

Nombre	Rifampin
Estándar	Primario (USP)
Lote	R039N0
Potencia	99.6% t/c
Fecha de expiración	Vigente

Estándar (%)	X Concentración (mg/mL)	Y Promedio de absorbancia	X*Y	X²	Y²	F: Y/X Factor de respuesta
St 10	0,0658	0,0813	0,0053	0,0043	0,0066	1,2356
St 20	0,1316	0,1623	0,0214	0,0173	0,0263	1,2334
St 40	0,2632	0,3288	0,0865	0,0693	0,1081	1,2492
St 60	0,3948	0,4894	0,1932	0,1559	0,2395	1,2400
St 80	0,5264	0,6520	0,3432	0,2771	0,4251	1,2390
St 100	0,6580	0,8180	0,5382	0,4330	0,6691	1,2433
St 120	0,7895	0,9755	0,7702	0,6233	0,9516	1,2353
Suma	2,8293	3,5073	1,9580	1,5802	2,4263	8,6758

Regresión lineal		
Pendiente de la recta	b	1,2373
Intercepto de la recta	a	0,0002
Ecuación de la recta	Y= 1,2373 X + 0,0002	
Coeficiente de determinación		
Criterio de aceptación	$r^2 > 0,999$	
Resultado (r^2)	1,0000	
Coeficiente de variación de los factores de respuesta		
Criterio de aceptación	CV < 2%	
Promedio de F	1,239	
s de F	0,010	
Resultado (CV %)	0,799	
Test de hipótesis para el intercepto de la recta (a)		
Hipótesis estadísticas		
	“a” es estadísticamente igual a cero.	
	“a” es estadísticamente diferente de cero.	
Criterio de aceptación	Si para una probabilidad del 95% (p=0,05) y (n-2) grados de libertad, se acepta la Hipótesis nula (), entonces "a" es estadísticamente igual a cero.	
t experimental	-0,7253	
t tabla o T de student	2,31	
Conclusión	Se acepta la hipótesis nula concluyendo que "a" es estadísticamente igual a cero.	

Especificidad

Datos de la muestra			
Absorbancia estándar 100 %	0,8163	Volumen V (mL)	900
		Dosis D (mg)	300
Peso cápsula vacía referencia (mg)	74,99	Concentración C (mg/mL)	0,0833
Peso cápsula vacía multifuentes A (mg)	95,14	Concentración C (mg/mL)	0,1057
Peso cápsula vacía multifuentes B (mg)	98,67	Concentración C (mg/mL)	0,1096
Peso cápsula vacía multifuentes C (mg)	95,54	Concentración C (mg/mL)	0,1062

	Absorbancia	Promedio	Porcentaje de interferencia
MP referencia	0,0094	0,0094	0,29
	0,0094		
	0,0093		
Multifuentes A	0,0115	0,0116	0,45
	0,0116		
	0,0116		
Multifuentes B	0,0085	0,0085	0,34
	0,0085		
	0,0085		
Multifuentes C	0,0141	0,0139	0,54
	0,0138		
	0,0138		
		Promedio	0,41

Exactitud

Concentración (%)	Absorbancia	Concentración teórica (mg/mL)	Concentración obtenida (mg/mL)	Porcentaje de recuperación
20	0,1668	0,13159	0,1347	102,35
	0,1670	0,13159	0,1348	102,47
	0,1670	0,13159	0,1348	102,47
60	0,4851	0,39477	0,3919	99,28
	0,4851	0,39477	0,3919	99,28
	0,4842	0,39477	0,3912	99,10
120	0,9789	0,78955	0,7911	100,19
	0,9782	0,78955	0,7905	100,12
	0,9780	0,78955	0,7903	100,10
Promedio				100,60
%DER				1,4346
%CV				1,4261

Precisión

Concentración (100 %)	Absorbancia 1	Absorbancia 2	Absorbancia 3	Promedio
St1	0,8197	0,8197	0,8197	0,8197
St2	0,8191	0,8191	0,8191	0,8191
St3	0,8199	0,8199	0,8199	0,8199
St4	0,8149	0,8149	0,8149	0,8149
St5	0,8157	0,8157	0,8157	0,8157
St6	0,8164	0,8164	0,8164	0,8164
Promedio				0,8176
%DER				0,0022
%CV				0,27

Influencia del filtro

Medio de disolución	Solución estándar	Absorbancia	Promedio
pH 6,8	Solución sin filtrar	0,8355	0,8355
		0,8351	
		0,8358	
	Solución filtrada PVDF 0,45 μm	0,8181	0,8193
		0,8206	
		0,8193	
	Solución filtrada PVDF 0,20 μm	0,7762	0,7770
		0,7770	
		0,7777	
	Solución filtrada nylon 0,45 μm	0,7929	0,8015
		0,8054	
		0,8061	
	Solución filtrada nylon 0,20 μm	0,7468	0,7475
		0,7476	
		0,7484	
	Porcentaje de recuperación relativa		
	PVDF 0,45 μm		98,07
	PVDF 0,20 μm		90,65
	nylon 0,45 μm		93,51
	nylon 0,20 μm		87,21

Estabilidad

	Absorbancias		Porcentaje de recuperación
	Recién preparado	24 horas	
Estándar	0,8137	0,7969	97,94
	0,8131	0,7992	98,29
	0,8137	0,7983	98,11
Promedio			98,11
MP1	0,4191	0,3836	91,54
	0,4186	0,3806	90,93
MP2	0,4231	0,3776	89,25
	0,4225	0,3810	90,18
MP3	0,4221	0,3750	88,85
	0,4215	0,3735	88,62
MP4	0,4169	0,3776	90,58
	0,4213	0,3812	90,49
MP5	0,4168	0,3743	89,81
	0,4198	0,3783	90,12
MP6	0,4168	0,3741	89,76
	0,4195	0,3805	90,71
Promedio			90,07